

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**  
**ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.06/2025.27.12.Tib.17.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ШАВДИРОВА ГУЛБОНУ МАНСУРОВНА**

**ЭРТА ЁШДАГИ БОЛАЛАРДА АНТИБИОТИК БИЛАН БОҒЛИҚ**  
**ДИАРЕЯЛАР: ХАВФ ОМИЛЛАРИ, КЛИНИК-ЛАБОРАТОР КЕЧИШ**  
**ХУСУСИЯТЛАРИ, ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИ**

**14.00.09 – Педиатрия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)**  
**ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Самарқанд – 2026**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)**

**Шавдирова Гулбону Мансуровна**

Эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареялар:  
хавф омиллари, клиник-лаборатор кечиш хусусиятлари,  
даволаш ва профилактикаси ..... 3

**Шавдирова Гулбону Мансуровна**

Антибиотико-ассоциированное диареи раного возраста у детей:  
фактора риска, клиничко-лабораторного особенности течение,  
лечения и профилактика ..... 23

**Shavdirova Gulbonu Mansurovna**

Antibiotic-associated diarrhea of young age in children:  
risk factors, clinical and laboratory features,  
treatment and prevention ..... 43

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 48

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**  
**ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**  
**DSc.06/2025.27.12.Tib.17.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ШАВДИРОВА ГУЛБОНУ МАНСУРОВНА**

**ЭРТА ЁШДАГИ БОЛАЛАРДА АНТИБИОТИК БИЛАН БОҒЛИҚ**  
**ДИАРЕЯЛАР: ХАВФ ОМИЛЛАРИ, КЛИНИК-ЛАБОРАТОР КЕЧИШ**  
**ХУСУСИЯТЛАРИ, ДАВОЛАШ ВА ПРОФИЛАКТИКАСИ**

**14.00.09 – Педиатрия**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)**  
**ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**Самарқанд – 2026**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2024.2.PhD/Tib4541 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида ([www.sammu.uz](http://www.sammu.uz)) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Раббимова Дилфуза Тоштемировна**  
Тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:**

**Бобомуратов Турдикул Акрамович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Шарипова Олия Аскаровна**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Етакчи ташкилот:**

**Андижон давлат тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Самарқанд давлат тиббиёт университети ҳузуридаги рақамли Илмий кенгаш DSc.06/2025.27.12.Tib.17.01 асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2026 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 140100, Самарқанд ш., М.Улуғбек кўчаси, 70А-уй, СамДТУ Ихтисослашган болалар хирургик клиникаси, Тел./факс: +99866-233-58-92, +99866233-70-03; e-mail: shodikulovagulandom@mail.uz).

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Самарқанд шаҳри, Амир Темур кўчаси 18. Тел./факс: +99866-233-30-34.

Диссертация автореферати 2026 йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ да куни тарқатилди.  
(2026йил «\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.М. Шамсиев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси,  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Г.З. Шодикулова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий  
котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Ж.О. Атакулов**

Илмий даражалар бериш бўйича илмий кенгаш  
қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт  
фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг автореферати)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Ҳозирги кунда рационал антибиотик терапия юқумли-яллиғланиш касалликларини даволашнинг асосий усули ҳисобланади. Педиатрия амалиётида антибиотикларни буюриш частотаси катталарга қараганда уч барабар юқори, бу эса ножўя таъсирлар хавфини оширади. Болаларда антибактериал дориларни асоссиз қўллаш (25–97% гача ҳолатларда) антибиотикларга чидамли штаммларнинг шаклланиши ва асоратларнинг ривожланиши, жумладан, аллергия реакциялар ва антибиотиклар билан боғлиқ диарея (АБД) ривожланишига олиб келади. Антибиотиклар таъсирида ичак микробиоценозининг бузилиши турли хил клиник ҳолатлар – энгил диареядан тортиб псевдомембраноз колитгача намоён бўлади. ЖССТ таърифига кўра, АБД – бу бошқа сабаблар билан боғлиқ бўлмаган диарея бўлиб, антибиотик терапияси пайтида ёки у тугагандан кейин 8 ҳафта ичида камида 2 кун кетма-кет  $\geq 3$  марта суюқ нажас келишидир. АБД учраши «...5 дан 39% оралиғида бўлиб, ёш ва унга ёндош омилларга боғлиқ. Болаларда ташхислаш мезонлари ва ёш гуруҳларининг ранг-баранглиги туфайли унинг тарқалиши 6–70% га етади...»<sup>1</sup>. Айти пайтда АБДда касаллик клиник манзарасининг ўзига хослиги, гомеостаз, гемодинамика ва сув-электролитлар мувозанатининг бузилишини ўз вақтида ташхислаш ва даволаш касалликнинг прогнозини белгилаб, оғир ва такрор кечиш хавфини камайтиради, бу эса замонавий педиатрияда ечими топилиши зарур бўлган муаммолардан бири ҳисобланади.

Жаҳон миқёсида антибиотиклар билан боғлиқ диарея ривожланиш омиллари ва механизмлари, унинг этиологиясини ўрганиш, шунингдек, ўз вақтида ташхислаш ва самарали даволаш усуллари ишлаб чиқиш масалаларига қаратилган кенг қамровли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада АБД билан оғриган эрта ёшдаги болалар орасида унинг ривожланиши учун хавф омилларини аниқлаш, касалликнинг клиник-лаборатория хусусиятларини белгилаш ва кейинчалик клиник шаклларни стратификация қилишга, терапевтик стратегияни танлашни оптималлаштиришга аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизими олдига аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизматлар сифатини ошириш ҳамда жаҳон андозаларига мослаштириш, жумладан аҳоли саломатлигини сақлаш, уларда учрайдиган касалликларни эрта ташхислаш ва асоратларини камайтиришга қаратилган қатор вазифалар юклатилган. Айнан соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича «мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усуллари жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш ва самарали

---

<sup>1</sup> Пахомовская Н.Л., Татьяна О.Ф., Лазарева Т.Ю., Подходы к профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей., Ж., Мед.совет., 2021:(17)283-292ст.

ташхислаш...»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чикган ҳолда, эрта ёшдаги болаларда антибиотик терапиянинг энг кенг тарқалган асоратларидан бири бўлмиш АБД муаммосининг хавф омилларини таҳлил қилиш, клиник-лаборатор кечиш хусусиятларини аниқлаш, даво усулларини такомиллаштириш орқали АБД натижасида юзага келадиган асоратларни камайтириш ва ҳаёт сифатини ошириш имконини беради.

Ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада Ўзбекистон Республикасининг меъёрий ҳужжатларида, хусусан: Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 12-ноябрдаги ПФ-144-сонли «Аҳолининг санитария-эпидемиологик фаровонлигини таъминлаш бўйича кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармони; Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022-йил 18-майдаги 515-сонли «Антибактериал дорилардан оқилона фойдаланиш ва микробларга қаршилиқнинг олдини олиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги буйруғи; Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022-йил 28-январдаги ПФ-60-сонли «Янги Ўзбекистоннинг 2022-2026-йилларга мўлжалланган ривожланиш стратегияси тўғрисида»ги қарори; шунингдек, ушбу фаолият соҳасига тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган мақсадларига эришишга хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI "Тиббиёт ва фармакология" устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Замонавий педиатрия эришган муайян ютуқларга қарамай, эрта ёшдаги болаларда антибиотиклар билан боғлиқ диарея муаммоси ҳам халқаро миқёсда, ҳам мамлакатимизда долзарб муаммо бўлиб қолмоқда. ЖССТ маълумотларига кўра, диарея касалликлари орасида АБДнинг тарқалиши 6% дан 40% ни ташкил этиб (Захарова И.Н., 2024), бу уни ўрганиш муҳимлигини тасдиқлайди. Халқаро адабиётларда антибиотик терапия ятроген асоратларнинг асосий сабабларидан бири сифатида талқин этилади: Қўшма Штатларда антибиотиклар билан боғлиқ барча асоратларнинг тахминан 20% уларни қўллаш билан боғлиқ бўлиб, уларнинг 80% гача қисмини аллергия реакциялар ташкил қилади.

Ҳозирда тиббий амалиётда, жумладан, педиатрияда антибиотиклар кенг ва кўпгина ҳолларда асосланмаган тарзда қўлланилмоқда. Халқаро маълумотларга кўра, 2 ёшгача бўлган болаларда асоратланмаган ўткир респираторли касалликлар учун антибиотикларларни нотўғри буюриш даражаси Франция ва Қўшма Штатларда тахминан 25%, Канадада – 38% гача, Данияда – 60% гача ва Хитойда – 97% гача (Березная И.В., Заиденварг Г.Е. 2021).

Ўзбекистонда бу кўрсаткич 3 ёшгача бўлган болалар орасида 93% га, 5 ёшдан катта болалар орасида 79% га ва ўртача 88% га етади.

---

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг фармони, 28.01.2022 йилдаги ПФ-60-сонли «Янги Ўзбекистонни 2022-2026 йилларда ривожлантириш стратегияси тўғрисида»

Сўнги 10 йил ичида бутун дунё бўйлаб антибиотиклардан фойдаланиш 36% га ошди (Дроздов В.Н., Ших Э.В., 2023). Эпидемиологик кузатувларга кўра, АБД билан касалланиш беморлар орасида ўртача 5-30% ни (A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA, 2012), антибиотик терапия олаётган болалар орасида, педиатрик популяцияда диагностика мезонлари ва ёш гуруҳларига қараб 6,2% дан 80% гачани (Алешина Э.И., ва бошқ., 2020) ташкил қилади. АБД кўпинча янги туғилган чақалоқларда ва 5 ёшгача бўлган болаларда учрайди, бу эса ичак микрофлорасининг шаклланиш хусусиятлари билан боғлиқ (Белмер С.В. ва бошқалар, 2018). АБД ривожланиши асосида ичак дисбиози, симбиотик микроорганизмлар сонининг камайиши ва патоген флоранинг, асосан *Cl.difficile* нинг кўпайиши ётади (Ермооленко К.Д., 2020; Ярушина Й.Н. 2019). *Staphylococcus aureus*, *Cl.perfringens*, *Klebsiella oxytoca* ва *Candida spp.* каби шартли патоген микроорганизмлар ҳам АБД кўзгатувчилари қаторига киради, аммо айнан *Cl.difficile* энг оғир асоратлар билан боғлиқ (Лиознов Д.А., Гусев Д.А. 2024). Таъкидлаш керакки, клиник амалиётда асоссиз (иррационал) антибиотикларни буюриш ҳолатлари сақланиб қолмоқда, бу эса микробиотада антимиқроб қаршилиқнинг ривожланишига хизмат қилади ва асоратлар, жумладан, АБД хавфини оширади, бу эса эрта ёшдаги болалар орасида муаммонинг янада долзарблигини кўрсатади. Бунда клиник ва эпидемиологик маълумотлар чекланган, замонавий лаборатория маркерларидан ва хавфни стратификация қилиш тизимларидан фойдаланиш амалда етарлича қўлланаётгани йўқ.

Ҳозирги кунда маҳаллий адабиётларда Ўзбекистон шароитида эрта ёшдаги болаларда АБД хавф омиллари, клиник-лаборатор хусусиятлари ва даволаш тактикаси ҳақида маълумотлар етарли эмас. Шу тариқа, хавф омилларини аниқлаш, АБД клиник-лаборатор хусусиятларини ўрганиш, оғирликни баҳолашнинг модификацияланган шкаласини ишлаб чиқиш ва амалга ошириш ҳамда эрта ёшдаги болаларда даволаш ва диагностика стратегияларини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар ўтказиш ўз вақтида ва илмий жиҳатдан асосланганлигини кўрсатади.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган ташкилотнинг илмий режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Самарқанд давлат тиббиёт университетининг тадқиқот режасига мувофиқ, 01980006703 -сонли “Минтақавий хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда оналар ва болалар саломатлигини ҳимоя қилишга қаратилган касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш чораларини ишлаб чиқиш” (2020-2022) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** эрта ёшдаги болаларда антибиотиклар билан боғлиқ диареянинг хавф омилларини аниқлаш, клиник-лаборатор хусусиятларини ўрганиш орқали даволаш ва рецедивларни олдини олиш чораларини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

эрта ёшдаги болаларда антибиотиклар билан боғлиқ диарея ривожланишининг хавф омилларини аниқлаш;

эрта ёшдаги болаларда АБДнинг клиник ва лаборатор параметрларини таҳлил қилиш, микрофлора билан боғлиқ ва функционал-метаболик шаклларни фарқлаш ва нажасда калпротектинининг диагностик қийматини аниқлаш;

антибиотиклар билан боғлиқ диареянинг оғирлигини баҳолаш учун модификацияланган прогностик шкала ишлаб чиқиш;

эрта ёшдаги болаларда АБДни даволаш ва иккиламчи профилактикасида лактоферрин ва пробиотикларнинг самарадорлигини баҳолаш.

**Тадқиқотнинг обекти** сифатида Самарқанд вилоят кўп тармоқли болалар тиббиёт марказида (бош шифокор М.Қ.Азизов) антибиотик қабул қилгандан сўнг ривожланган диарея билан мурожаат қилган 120 нафар эрта ёшдаги болалар олинган. Ушбу тадқиқот Самарқанд давлат тиббиёт университетининг Болалар касалликлари пропедевтикаси кафедра базасида (кафедра мудир: тиббиёт фанлари доктори, доц. Д.Т. Раббимова) бажарилган.

**Тадқиқотнинг предмети**ни умумклиник, биокимёвий, бактериологик ва молекуляр-биологик текшириш учун олинган беморларнинг веноз қони, зардоби ва нажаси ташкил этган.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотда умумклиник, лаборатор (нажас калпротектин, *Cl.difficile* ва унинг токсинлари), бактериологик, инструментал маълумотлар ва статистик усуллардан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** қуйидагилардан иборат:

эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диарея ривожланишининг энг муҳим хавф омиллари камқонлик *Cl.difficile*-ассоцияланган ҳолатларда 77,4%, ҳаётнинг илк ойларида эрта сунъий озиклантириш ҳамда қўшимча омиллар (оқсил энергетик етишмовчилик (23,5%), рахит (18,6%), тез-тез учрайдиган ЎРК (41,2%) ва 12 ойгача бўлган ёш) аниқланган;

эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диарея микрофлора билан боғлиқ шаклида, айниқса *Cl.difficile* учраганда, касаллик оғир кечиши ва ушбу беморларда фекал кальпротектин даражаси юқори бўлиши (>250 мкг/г–81,6%) исботланган;

болаларда антибиотик билан боғлиқ диареяларни оғирлик даражасини баҳолаш учун клиник-лаборатор мезонлар (бактерологик, ПЦР, фекал кальпротектин даражаси) асосида стратификация қилиш имконини берадиган шкала ишлаб чиқилган ва унинг самарадорлиги исботланган;

эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареяни комплекс даволаш усулига лактоферрин моддасини қўшимча қўллаш орқали даво самарадорлиги ишонарли даражада ошиши илмий жиҳатдан асослаган ҳамда диарея давомийлиги 4,6 кундан 3,1 кунгача қисқариши, фекал кальпротектин даражасини 310 дан 190 мкг/г гача пасайиши ва рецидивлар сони 25% дан 6,6% гача камайиши аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

АБД ривожланишининг ишончли клиник-анамнестик башорат қилувчи омиллари аниқланган, бу антибиотик терапиясини буюриш ва энг заиф

тоифадаги беморларда профилактика чораларини амалга ошириш босқичларида шахсийлаштирилган хавфни баҳолаш имконини берган;

АБДнинг турли шаклларида нажасли калпротектиннинг юқори диагностик ва прогностик аҳамияти аниқланган, бу эса инвазив бўлмаган диагностика имкониятларини кенгайтириш ва даволашнинг клиник самарадорлигини оширган;

эрта ёшдаги болаларда антибиотиклар билан боғлиқ диареянинг оғирлигини баҳолаш учун модификацияланган шкала ишлаб чиқилган ва амалиётга тадбиқ этилган;

АБД ни комплекс даволашга лактоферринни киритишнинг мақсадга мувофиқлиги асосланган ва клиник натижаларнинг яхшиланиши ва анъанавий пробиотикларга нисбатан тикланиш даврининг қисқаришига олиб келиши исботланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончилиги** тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашувлар, усуллар ва олиб борилган кузатувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли даражада танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник-лаборатор, инструментал, функционал, гормонал ва статистик тадқиқот усуллари асосида қин ва бачадон аплазияси кузатилган беморларда патологияни эрта ташхислаш ва прогностлашга қаратилган чоратадбирларнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти эрта ёшдаги болаларда антибиотиклар билан боғлиқ диарея ривожланишининг ишончли клиник-анамнестик хавф омилларини аниқлаш, ичак яллиғланиши ва АБД оғирлигининг инвазив бўлмаган маркерлари сифатида нажасли калпротектин ва С-реактив оқсилдан фойдаланиш, касалхона шароитларига мослаштирилган оғирликни баҳолашнинг модификацияланган шкаласи ишлаб чиқиш ва лактоферрин ҳамда пробиотиклардан фойдаланган ҳолда даволашнинг юқори самарадорлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти эрта ёшдаги болаларда антибиотиклар билан боғлиқ диареяни аниқлаш, даволаш ва олдини олишга қаратилган клиник-лаборатор тадқиқотларининг методологик жиҳатдан асосли ўтказиш, терапия ҳажмини асосли равишда танлаш орқали юзага келиши мумкин бўлган асоратларнинг олдини олиш ва болаларнинг ҳаёт сифатини сезиларли даражада яхшиланиши билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорийланиши.** Эрта ёшдаги болаларда антибиотикка боғлиқ диареяларни хавф омилларини аниқлаш, клиник-лаборатор кечиш хусусиятларини ўрганиш, даволаш ва профилактик чораларини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқот натижалари асосида:

биринчи илмий янгилик: эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диарея ривожланишининг энг муҳим хавф омиллари камқонлик, ҳаётнинг илк

ойларида эрта сунъий озиклантириш ҳамда кўшимча омиллар (оқсил энергетик етишмовчилик, рахит, тез-тез учрайдиган ЎРК ва 12 ойгача бўлган ёш) аниқланган ва бу бўйича тавсиялар Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2025-йил 26-февралдаги №7-сон Илмий кенгаши томонидан тасдиқланган “Эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареяларнинг клиникаси ва диагностикаси” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Бу таклифлар амалиётга 2025-йил 8-сентябрдаги №123-сонли буйруқ билан Навоий вилояти болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида ва 2025-йил 22-сентябрдаги №226-т-сонли буйруқ билан Қашқадарё вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025-йил 02-декабрдаги 30/14-сонли хулосасига кўра). Ижтимоий самарадорлиги: эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареяларнинг ривожланишида хавф омилларини аниқланганлиги, ушбу касалликни антибиотик терапия қўлланилишида қатъий кўрсатмани талаб этади ва эрта ташхислаш имконини беради. Иқтисодий самарадорлик: антибиотикка боғлиқ диареяларни ташхислаш алгоритмининг такомиллаштирилиши орқали ҳар бир бемор учун дори воситаларини ўртача 1 кунлик қабул қилиш харажатларини 245 минг сўм тежаш имконини беради.

иккинчи илмий янгилик: эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диарея микрофлора билан боғлиқ шаклида, айниқса *Cl.difficile* учраганда, касаллик оғир кечиши ва ушбу беморларда фекал кальпротектин даражаси юқори бўлиши (>250 мкг/г–81,6%) исботланган ва бу бўйича тавсиялар Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2025-йил 26-февралдаги №7-сон Илмий кенгаши томонидан тасдиқланган “Эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареяларнинг клиникаси ва диагностикаси” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Бу таклифлар амалиётга 2025-йил 8-сентябрдаги №123-сонли буйруқ билан Навоий вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида ва 2025-йил 22-сентябрдаги №226-т сонли буйруқ билан Қашқадарё вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025-йил 02-декабрдаги 30/14-сонли хулосасига кўра). Ижтимоий самарадорлиги: антибиотикка боғлиқ диареяларни клиник-лаборатор кечиш хусусиятларига кўра шаклларга ажратиш касалликни эрта ва тўғри ташхислашга ёрдам беради, бу орқали ўз вақтида даво чораларини қўллашда индивидуал ёндошувига имкон бериб касалликни оғир кечишини олдини олади. Иқтисодий самарадорлиги: ишлаб чиқилган ёндашув асосида беморларни эрта ва аниқ ташхислаш, асосиз антибиотиклар ва ортикча дори воситаларини қўллашни камайишига, даволаш жараёнини оптималлаштиришга ва стационар ресурсларидан самарали фойдаланишга олиб келди, яъний дифференциал диагностика алгоритми клиник стратификациянинг аниқлигини ошириб, ташхис қўйиш муддатини  $2,3 \pm 1,2$  кунга қисқартиришга имкон беради.

учинчи илмий янгилик: болаларда антибиотик билан боғлиқ диареяларни оғирлик даражасини баҳолаш учун клиник-лаборатор мезонлар (бактерологик,

ПЦР, фекал кальпротектин даражаси) асосида стратификация қилиш имконини берадиган шкала ишлаб чиқилган ва унинг самарадорлиги исботланган ва бу бўйича тавсиялар Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2025-йил 26-февралдаги №7-сон Илмий кенгаши томонидан тасдиқланган “Эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареяларнинг клиникаси ва диагностикаси” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Бу таклифлар амалиётга 2025-йил 8-сентябрдаги №123-сонли буйруқ билан Навоий вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида ва 2025-йил 22-сентябрдаги №226-т сонли буйруқ билан Қашқадарё вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида жорий этилган(Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025-йил 02-декабрдаги 30/14-сонли хулосасига кўра). Ижтимоий самарадорлиги: юқори самарадорликга эга диагностик текширув усули касалликнинг оғир ривожланишини эрта аниқлаш имконини беради ва касаллик авж олишига сабаб бўладиган оғир асоратлар билан боғлиқ стационар муолажаларга бўлган эҳтиёжни камайтиради. Иқтисодий самарадорлиги: эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареяларни кўшимча ташхислаш усулларига эҳтиёжни камайтиришга асосланган, бунинг натижасида бюджет маблағлари тежалган.

тўртинчи илмий янгилик: эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареяни комплекс даволаш усулига лактоферрин моддасини кўшимча қўллаш орқали даво самарадорлиги ишонарли даражада ошиши илмий жиҳатдан асослаган ҳамда диарея давомийлиги 4,6кундан 3,1кунгача қисқариши, фекал кальпротектин даражасини 310дан 190мкг/г гача пасайиши ва рецидивлар сони 25%дан 6,6%гача камайиши аниқланган ва бу бўйича тавсиялар Самарқанд давлат тиббиёт университетининг 2025-йил 26-февралдаги №7-сон Илмий кенгаши томонидан тасдиқланган “Эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареяларнинг клиникаси ва диагностикаси” номли услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Бу таклифлар амалиётга 2025-йил 8-сентябрдаги №123-сонли буйруқ билан Навоий вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида ва 2025-йил 22-сентябрдаги №226-т сонли буйруқ билан Қашқадарё вилоят болалар кўп тармоқли тиббиёт марказида амалиётга жорий этилган(Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025-йил 02-декабрдаги 30/14-сонли хулосасига кўра). Ижтимоий самарадорлиги: антибиотик билан боғлиқ диареяларни даволашда пробиотиклар билан биргаликда лактоферринни қўллаш диарея ва унинг асоратлари частотасини ҳамда госпитализацияга бўлган ихтиёжини камайиши, соғлиқни сақлаш ташкилоти ва бемор оиласининг харажатларини камайиши, шунингдек беморларни ҳаёт сифатини яхшиланиши ва уларнинг ижтимоий реабилитациясини тезлашиши билан белгиланади. Иқтисодий самарадорлиги: бу беморларнинг шифохонага стационар даволанишлар сони ва ётоқ кунлари қисқариш имконини беради яъний ўртача қиймати 21,4%-бюджет маблағларининг сарфи камайтирилади бу эса стационар даво кунини қисқариши ҳисобига эришилади.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий конференция, жумладан, 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий конференцияларда муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш нашр этилган, шу жумладан, 6 та мақола, улардан 4 таси республика ва 2 таси халқаро журналларда, барчаси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда эълон қилинган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 115 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, мақсад ва вазифалари шакллантирилган ҳамда тадқиқот объекти ва предмети баён қилинган. Унда тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикасида илмий ва технологик ривожланишнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари келтирилган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти ҳамда амалиётга жорий этилиши, синовдан ўтказилиши ва нашр этилиши, шунингдек, диссертациянинг ҳажми ва тузилиши очиқ берилди.

**Диссертациянинг “Антибиотиклар билан боғлиқ диарея: замонавий муаммо. Болаларда антибиотиклар билан боғлиқ диареянинг хавф омиллари, сабаблари ва клиник хусусиятлари”** деб номланган биринчи бобида ушбу мавзу бўйича маҳаллий ва халқаро илмий адабиётларнинг таҳлилий шарҳи келтирилган. Бобда антибиотиклар билан боғлиқ диареянинг хавф омиллари ва сабаблари, унинг ривожланиш патогенетик механизмлари, таснифи, клиник хусусиятлари ва стандарт диагностика ва терапевтик мезонлари батафсил кўриб чиқилган. Адабиётлар таҳлили асосида чуқурроқ ўрганишни талаб қиладиган бир қатор масалалар аниқланди, бу муаммонинг долзарблигини кўрсатиб, ушбу мавзу бўйича кейинги тадқиқотлар зарурлигини асослайди.

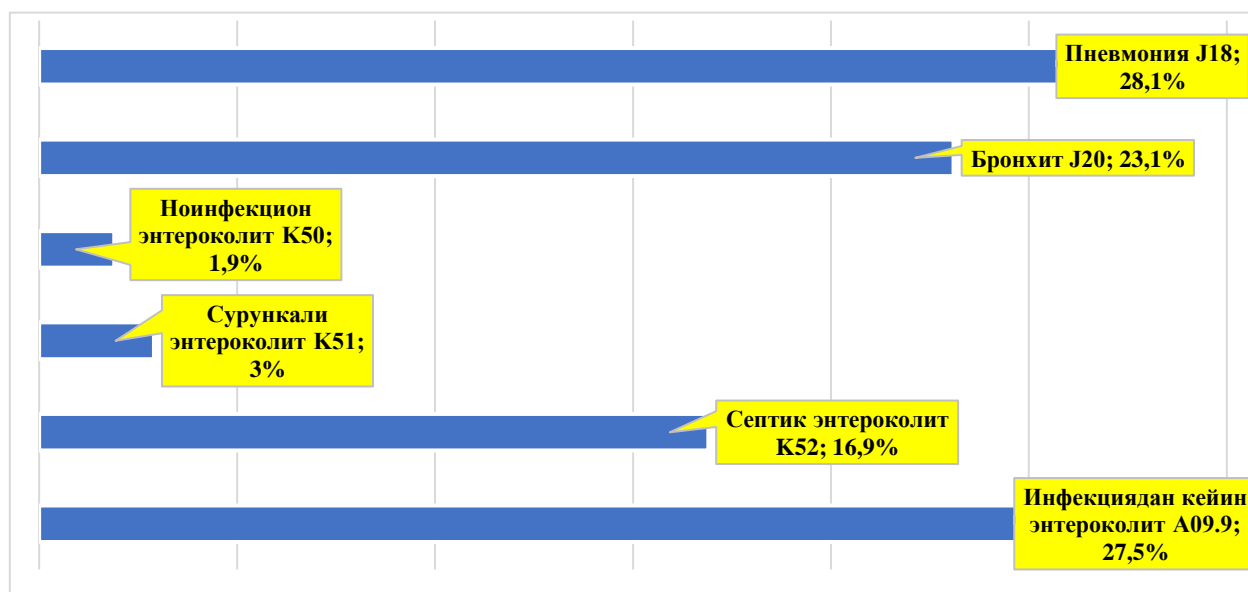
Диссертациянинг **“Тадқиқот материаллари ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотда фойдаланилган маълумотлар, жумладан, клиник материалнинг умумий тавсифи ҳамда лаборатор ва инструментал тадқиқот усуллари келтирилган.

Тадқиқотга 1 ойликдан 3 ёшгача бўлган 160 бола иштирок этди. АБД ташхиси анамнестик маълумотлар (охирги 2-8 ҳафта давомида антибиотик терапиясини қўлланилиши), характерли клиник манзара (қунига камида 3 марта суяқ ёки сувли нажас), клиник ва лаборатор текшириш усуллари асосида қўйилди. Диагностик мезонлар ESPGHAN тавсияларига (2020) мос келган. АБД оғирлигининг прогнозини баҳолаш учун эрта ёшдаги болалар учун модификацияланган клиник ва лаборатор белгиларга асосланган балл шкаласи (Miller M.A., Gravel D., Mulvey M., et al.) қўлланилди.

**Киритиш мезонлари:** тадқиқотда иштирок этишга анамнез маълумотларига кўра (антибиотик олган вақтда, ёки сўнгги 2–4 ҳафта ичида антибиотик терапия қабул қилганлиги), ўзига хос клиник кўринишларга (кунига камида 3 мартадан ортиқ суюқ ёки сувга ўхшаш нажас), лаборатор текширув усуллари натижалари.

**Чиқариш мезонлари:** тадқиқот натижаларига таъсир кўрсатиши мумкин бўлган туғма ошқозон-ичак тизими патологияси, оғир ҳамроҳ соматик касалликлари, вирусли ёки паразитар ҳамда ўткир ичак инфекциялари.

Антибиотикка боғлиқ диарея ривожланиши ҳам гастроэнтерологик патологияси бўлган болаларда, ҳам пульмонологик профилдаги беморларда кузатилди. Бу ҳолат асосий касаллик туридан қатъи назар, унинг антибиотик терапия билан боғлиқлигини тасдиқлайди (1-расм).



*1-расм. АБД ривожланган болаларнинг асосий нозологиялари бўйича тақсимланиши.*

Нажас микробиологик текширув натижаларига кўра, беморлар иккита асосий гуруҳга бўлинган:

АБДнинг микрофлора билан боғлиқ шакли: нажасда (аэроб) шартли патоген микрофлоранинг ва (анаэроб) *Cl.difficile*нинг борлиги тасдиқланган — n=85 (53,1%) нафар бола бўлиб жумладан:

1-кичик гуруҳ: *Cl.difficile*-билан боғлиқ АБД—n=62(72,9%) нафар бола;

2-кичик гуруҳ: шартли патоген микрофлора (ШПФ) ўсиши билан боғлиқ АБД — n=23 (27,4%) нафар бола.

Функционал бузилиш билан кечувчи АБД функционал-метаболик шакли: АБДга хос клиник манзара мавжуд, аммо нажасда патогенлар аниқланмаган — n=35 (21,9%) нафар бола.

Назорат гуруҳи: антибиотик терапия олган, лекин диарея кузатилмаган — n=40 (25%) нафар болани текшириш ва даволаш натижаларини таҳлил қилишга асосланган.

Антибиотик билан боғлиқ диарея билан оғриган болаларни текшириш мажмуида нажасда калпротектин миқдорини аниқлаш киради. Бу

иммунофермент таҳлил (ИФТ) усулида, ишлаб чиқарувчи кўрсатмаларига мувофиқ стандарт тижорат тест тизимларидан фойдаланган ҳолда амалга оширилган. Барча беморларнинг нажасида *Cl.difficile*нинг мавжудлиги текширилди, бунда унинг А ва В токсин генларини (тсдА/тсдВ) аниқлаш учун реал вақт режимидаги ПЗР қўлланилди.

Нажасни копрологик текшириш макроскопик ва микроскопик параметрларни баҳолаган ҳолда умумклиник копроскопик усул ёрдамида амалга оширилди. Нажасни бактериологик текшириш материални озукавий ва селектив муҳитда ўстириш, сўнгра ажратилган оппортунистик микрофлорани аниқлаш орқали культурал усул ёрдамида амалга оширилди.

Тадқиқот натижалари STATISTICA for Windows дастурий таъминот пакети (7-версия, StatSoft, Inc.) ёрдамида статистик қайта ишланди. Қайта ишланган маълумотлар жадваллар, графиклар ва диаграммаларда кўрсатилган.

**“Ерта ёшдаги болаларда антибиотиклар билан боғлиқ диарея хавф омиллари”** деб номланган учинчи боб ҳудудий хусусиятларни ҳисобга олган ҳолда эрта ёшдаги болаларда антибиотиклар билан боғлиқ диарея хавф омилларини ўрганишга бағишланган. Туғруқ усули, озиклантириш тури ва камқонлик мавжудлигининг АБД ривожланиш эҳтимолига таъсири таҳлил қилинди.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, кесар-кесиш йўли билан туғилган болаларда АБД ривожланиш эҳтимолини назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада оширади (2-расм). Шу тариқа, микрофлора билан боғлиқ АБД бўлган болалар орасида кесар-кесиш билан яқунланган туғруқлар 31,7% ҳолатни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида — атиги 10% ( $\chi^2 = 4,44$ ;  $p = 0,035$ ). Имкониятлар нисбати (OR) ҳисоб-китоблари кесар-кесиш микрофлора билан боғлиқ АБД ривожланиш хавфини 4,19 марта оширишини кўрсатди (95% ишонч оралиғи: 0,84–20,93), бу статистик жиҳатдан аҳамиятли боғлиқликни кўрсатади (2-расм).



**2-расм.** Эрта ёшдаги болаларда АБДлар ривожланишида туғруқ усулининг аҳамияти

АБДни ривожланишида хавф омил сифатида озиклантиришнинг тури ўрганилганда АБД ривожланишида алоҳида аҳамиятига эга эканлиги аниқланди. Гуруҳлар орасида фарқлар ўрганилганда статистик аҳамиятлар фарқ қилди.

Таҳлиллар шуни кўрсатдики, она сути билан озиклантириш микрофлора билан боғлиқ АБД ривожланиш хавфини сезиларли даражада камайтирди ( $\chi^2 = 41.84$ ,  $p < 0.001$ ;  $RR = 0.12$ ; 95%  $CI$ : 0.06–0.24). Сунъий озиклантириш АБД билан касалланган болаларда кўпроқ учрайди (назорат гуруҳида 34.1% ва 20%), аммо статистик аҳамияти чекланган эди ( $\chi^2=3.44$ ;  $p=0.064$ ). Аралаш озиклантириш АБД хавфининг ошиши билан боғлиқ эди ( $\chi^2 = 12.22$ ;  $p < 0.001$ ;  $RR = 5.65$ ; 95%  $CI$ : 1.50–21.31) ушбу гуруҳ болаларининг кўпчилигида сунъий қўшимча озуқа эрта, кўпинча туғруқхонадаёқ, ҳаётнинг илк кунларидан жорий этилгани аниқланди (1-жадвал).

### 1-жадвал

#### Озиклантириш тури ва микрофлора билан боғлиқ АБД ривожланиши ўртасидаги боғлиқлик

Озиклантириш тури	МББ АБД (n=85)	Назорат гуруҳ (n=40)	$\chi^2$	p	RR	95% CI
Она сути билан озиклантириш	8(9,4%)	25(62,5%)	41.84	0.0004***	0.12	0.06–0.24
Сунъий озиклантириш	29(34,1%)	8(20%)	3.44	0.0636	3.41	0.89–13.13
Аралаш озиклантириш	48(56,5%)	7(17,5%)	12.22	0.0005****	5.65	1.50–21.31

*Изоҳ:* \* - назорат гуруҳига нисбатан ишончлилик  $p < 0,0004***$ ,  $p < 0,0005****$ .

Камқонликнинг АБД хавфига таъсирини баҳолаш учун антибиотик терапия олаётган болаларда қиёсий таҳлил ўтказилди (2-жадвал).

### 2-жадвал.

#### Камқонлик ва антибиотик билан боғлиқ диарея ривожланиши хавфи

Камқонликни борлиги	АБД гуруҳи (n=120)	Назорат гуруҳ (n=40)	Солиштира таҳлил
Камқонлик (II–III даража)	93 (76,9 %)	17 (40 %)	OR = 4,8; 95% $p < 0,001^*$ CI: 1,86–12,39
Камқонлик йўқ	27 (23,1 %)	23 (60 %)	OR = 5,8; 95% $p < 0,001^{**}$ CI: 1,91–13,02

*Изоҳ:*–назорат гуруҳига нисбатан ишончлилик  $p < 0,001^{**}$  –АБД гуруҳига нисбатан ишончлилик  $p < 0,001^{**}$ .

II–III даражали камқонликнинг мавжудлиги АБД ривожланиш хавфини деярли беш баравар ошириш билан боғлиқ бўлди (OR = 4.8; 95% CI: 1.86–12.39;  $p < 0.01$ ). Камқонлик энг кўп *Cl.difficile* билан боғлиқ диарея билан оғриган беморларда аниқланди(77.4%), бу статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ ( $\chi^2 = 18.645$ ;  $p < 0.0001$ ). Бошқа оппортунистик патогенлар бўлган гуруҳда камқонлик болаларнинг 34.8 фоизида кузатилди ва статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас эди ( $p=0.144$ ).

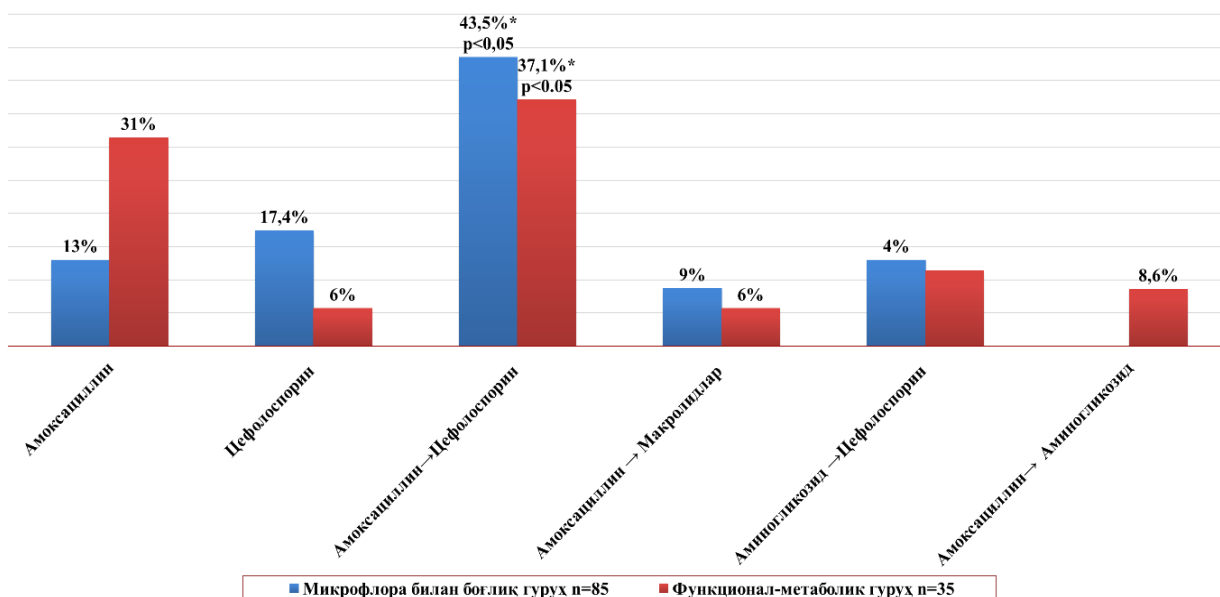
Изчил антибиотик тартибларини қўллаш, хусусан, амоксициллиндан цефалоспоринларга ўтиш, *Cl.difficile* оқибатидаги инфекциясининг кўп

учраши билан боғлиқ эди ( $OR = 2.84$ ;  $p = 0.035$ ). Таъкидлаш керакки, ушбу режим кўп ҳолларда кескинлашувчи характер касб этиб, дастлабки терапия самарасиз бўлганда қўлланилган, бу эса асосий касалликнинг оғирроқ кечишини ва узоқроқ ёки кенгроқ антибиотик терапия зарурлигини акс эттириши мумкин.

Шунга ўхшаш ҳолат шартли-патоген микрофлорани таҳлил қилишда ҳам аниқланди: цефалоспоринларга ўтиш орқали изчил терапия олаётган беморларда унинг пайдо бўлиши назорат гуруҳига нисбатан анча юқори эди ( $OR=2.93$ ;  $p=0.045$ ). Олинган маълумотлар антибиотик терапия спектрининг кенгайиши ва унинг давомийлигининг ошиши туфайли ичак микробиоценознинг сезиларли даражада бузилишини кўрсатиши мумкин.

Шу билан бирга, аминогликозидлар ва кейинчалик цефалоспоринлар қўлланиладиган даволаш схемаларидан фойдаланганда, кластридиал инфекциялар пайдо бўлишининг камайиши тенденцияси кузатилди ( $OR = 0.28$ ;  $p=0.057$ ), бу аминогликозидларнинг анаэроб ичак микрофлорасига камроқ таъсири билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бироқ, бу фарқлар статистик аҳамиятга эга бўлмади ва қўшимча тадқиқотларни талаб қилади.

Функционал-метаболик касалликларга чалинган беморлар гуруҳида олинган натижалар алоҳида эътиборга лойиқдир. Ушбу кичик гуруҳда макролидларни (амоксициллин → макролид) ўз ичига олган изчил схемадан фойдаланиш антибиотик билан боғлиқ диареянинг юқори даражаси билан боғлиқ бўлган ( $OR=8,75$ ;  $p=0,004$ ). Макролидларнинг ошқозон-ичак ҳаракатига таъсири, шунингдек, уларнинг ичак микробиотасининг таркибига таъсири эҳтимолий механизм бўлиши мумкин (3-расм).



**3-расм.** Эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диарея ривожланишига антибиотик турининг таъсири

Амоксициллин ёки цефалоспорин монотерапиясини қабул қилган беморлар гуруҳларида антибиотиклар билан боғлиқ диарея ёки микробиоценоз бузилишларининг частотасида сезиларли фарқлар

кузатилмади, бу эса ушбу схемаларнинг камроқ сезиларли таъсирини ва терапияни кучайтиришга эҳтиёж йўқлигини кўрсатиши мумкин.

Шундай қилиб, бу натижалар шуни кўрсатадики, антибиотик терапиянинг кучайиши, дори фаоллигининг кенгроқ спектри ва фойдаланиш давомийлигининг ошиши билан бирга, ичак микробиоценози бузилишлари ва эрта ёшдаги болаларда антибиотиклар билан боғлиқ диарея ривожланиши хавфининг ортиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Бу потенциал хавфларни ҳисобга олган ҳолда антибиотик терапияни танлашда оқилона ва далилларга асосланган ёндашув зарурлигини кўрсатади.

Тадқиқот натижаларига кўра аниқландики, қисқа муддатли антибиотик терапияда (5 кунгача) юқумли бўлмаган АБД кўпроқ учрайди (54,3%), шу билан фарқлар статистик жиҳатдан сезиларли бўлган ( $\chi^2=17,232$ ;  $p=0,001$ ;  $OR=6,993$ ; 95% CI: 2,650–18,454). Бу натижалар микробиоценоз ва ошқозон-ичак ҳаракатининг дастлабки ўзгаришлари билан боғлиқ функционал ичак бузилишларининг юқорилигини кўрсатиши мумкин.

Шу билан бирга, нисбатан узок антибактериал терапия (5–10 кун) *Cl.difficile* билан боғлиқ диарея ҳолатларининг кўпайиши билан боғлиқ бўлган (77,4% ва 40,0%;  $\chi^2=13,582$ ;  $p=0,001$ ;  $OR=5,143$ ; 95% CI: 2,089–12,662). Олинган натижалар антибиотикларнинг ичак микробиотасига бўлган тўпловчилик таъсирини акс эттириши мумкин, бу эса нормал флорани бостиришга ёрдам беради ва *Cl.difficile* колонизацияси учун қулай шароит яратади.

Шу тариқа, антибиотик терапиясининг давомийлиги антибиотик билан боғлиқ диарея табиати билан боғлиқ омиллардан бири сифатида қаралиши мумкин: қисқа курслар билан юқумли бўлмаган шакллар кўпроқ кузатилади, антибиотиклардан узокроқ фойдаланганда эса *Cl.difficile* ривожланиш эҳтимоли ортади.

Диссертациянинг **“Ерта ёшдаги болаларда антибиотиклар билан боғлиқ диареянинг клиник ва лаборатория хусусиятлари”** деб номланган тўртинчи бобида ёш болаларда антибиотиклар билан боғлиқ диарея клиник кўринишларини таҳлил қилиш натижалари, шунингдек, биокимёвий, копрологик, бактериологик ва молекуляр биологик тадқиқотлар маълумотлари, жумладан, нажас калпротектинини ИФТ ёрдамида аниқлаш ва *Cl.difficile* ва унинг токсинларини ПЗР ёрдамида аниқлаш келтирилган.

Ерта ёшдаги болаларда ошқозон-ичак тракти ва иммун тизимининг морфофункционал ривожланмаганлиги фонида ривожланадиган АБД клиник жиҳатдан турли хиллик билан тавсифланиб, дифференциал диагностика ёндашувини талаб этади.

Беморлар иккита асосий гуруҳга бўлинган: юқумли АБД (*Cl.difficile* билан боғлиқ ва шартли-патоген флора келтириб чиқарадиган АБД га бўлинган); ва юқумсиз (функционал-метаболик) АБД.

Қиёсий таҳлил шуни кўрсатдики, клиник манзара касалликнинг этиологик вариантыга боғлиқ. *Cl.difficile* билан боғлиқ АБД билан оғриган беморларда қорин дам бўлиши (82,3%), иштаҳанинг пасайиши (67,7%), қорин оғриши (53,2%) ва безовталиқ (51,6%) сезиларли даражада юқори бўлган. Гуруҳлар

орасидаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлган: қорин оғриши ( $\chi^2=7.07$ ;  $p=0.029$ ), қорин дам бўлиши ( $\chi^2=22.04$ ;  $p<0.001$ ), иштаҳасизлик ( $\chi^2=19.18$ ;  $p<0.001$ ) ва безовталиқ ( $\chi^2=11.12$ ;  $p=0.004$ ) (3-жадвал).

### 3-жадвал

#### Эрта ёшдаги болаларда АБД турли генези бўйича клиник симптомларнинг учраш частотаси

Симптом	СI+ (n=62)	Шартли патоген флора (n=23)	Функционал-метаболик (n=35)	$\chi^2$	p-кўрсаткич
Қоринда оғриқ	33(53,2%)	7(30,4%)	10(28,6%)	7.071	0.029
Қорин дам бўлиши	51(82,3%)	11(47,8%)	13(21%)	22.042	0.001***
Иштаҳанинг пасайиши	42(67,7%)	9(39,1%)	8(22,8%)	19.18	0.001**
Безовталиқ	32(51,6%)	6(26,1%)	7(20%)	11.12	0.004*

*Изоҳ:* СI+ ва ноинфекцион гуруҳлари ўртасидаги статистик ишончлилик;  $p<0.001$ \*\*\*,  $p<0.001$ \*\* ,  $p<0.004$ \*.

АБДнинг функционал-метаболик шаклида клиник аломатлар камроқ аниқланди ва кўпинча сувсизланиш белгилари билан чекланди (қуруқ тери – 42.8%). Шундай қилиб, антибиотик терапияни олаётган болада кучли метеоризм, оғриқ ва иштаҳанинг пасайиши юқумли АБД, авваламбор СI.difficile инфекциясининг клиник белгиси деб баҳоланиши мумкин.

АБД намоён бўлиш муддатлари унинг этиологиясига қараб ўзгариши аниқланган: микрофлора билан боғлиқ шаклларда (айниқса СI.difficile), одатда антибиотик терапиядан 5-10 кун ўтгач; функционал-метаболик шаклида эса эрта (1-3 кун) содир бўлади.

Бу патогенездаги фарқларни акс эттиради: микрофлора билан боғлиқ АБДда суперинфекция ва функционал-метаболик шаклида дисбиотик-ферментатив касалликлар.

Копрологик текширув АБД шакллари ўртасидаги туб фарқларни аниқлади. Барча беморларда умумий хусусият шаклланмаган нажаснинг мавжудлиги эди (100%).

Копрологик параметрларнинг қиёсий таҳлили антибиотик билан боғлиқ диареянинг МБГ ва ФМГ шакллари ўртасидаги статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни кўрсатди. Функционал-метаболик АБДга ферментатив етишмовчилик ва малабсорбция белгилари кўпроқ хослиги аниқланди: крахмалнинг мавжудлиги (45,7% ва 4,7%;  $p=0,001$ ), ҳазм бўлмаган озиқ-овқат қолдиқлари (42,9% ва 11,8%;  $p=0,001$ ) ва ўсимлик клетчаткаси (57,1% ва 24,7%;  $p=0,001$ ). Кристаллар ҳам кўпроқ аниқланди (94,3% ва 72,9%;  $p=0,009$ ), бу ичак транзитининг бузилиши ва рН муҳитининг ўзгаришини акс эттиради. Шу билан бирга, микрофлора билан боғлиқ АБД яллиғланиш компонентининг мавжудлиги билан характерланади, бу беморларнинг 100% ида нажасда лейкоцитлар аниқланганлиги билан тасдиқланади ( $p<0,001$ ). Олинган маълумотлар АБД шакллариининг патогенезидаги туб фарқларни кўрсатади ва

АБДнинг микрофлора билан боғлиқ ва функционал-метаболик шакллари ўртасида кўшимча дифференциал ташхислаш мезони сифатида қўлланиши мумкин.

Антибиотик билан боғлиқ диареяда нажасдаги калпротектин даражасининг сезиларли даражада ошиши аниқланди, бу шартли-патоген флора билан боғлиқ АБД ( $195,4 \pm 24,5$  мкг/г), функционал-метаболик шакл ( $85,2 \pm 11,7$  мкг/г) ва назорат гуруҳи ( $31,6 \pm 3,8$  мкг/г) билан таққослаганда *Cl.difficile*да ( $393,6 \pm 39,2$  мкг/г) янада яққолроқ ифодаланади. Барча гуруҳлар ўртасидаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли ( $p < 0,001$ ) (4-жадвал).

4-жадвал.

**Эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареянинг турлари ва назорат гуруҳида фекал кальпротектин даражалари**

Гуруҳлар	n	Кальпротектин (мкг/г ± SE)
<i>Cl.difficile</i> (Cl+)	62	$393,65 \pm 39,23$ $p_1 < 0,0001^*$
Шартли патоген флора	23	$195,45 \pm 24,49$ $p_4 < 0,0003^{****}$
Функционал-метаболик АБД	35	$85,2 \pm 11,7$ $p_2 < 0,0001^{**}$
Назорат гуруҳ	40	$31,6 \pm 3,82$ $p_3 < 0,0001^{***}$

*Изоҳ:*  $p_1 < 0,0001$  - Энг юқори даража, кучли нейтрофил яллиғланишини кўрсатади;  $p_4 < 0,0003$  - нормага нисбатан юқори, лекин Cl+ дан паст ( $p = 0,0001$ );  $p_2 < 0,0001$  - Cl+ ва бактериял турларга нисбатан паст ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0003$ ); Меъёр доирасида, барча АБД турларидан ишончли даражада паст ( $p < 0,001$ ).

Барча гуруҳлар ўртасида нажасдаги калпротектин даражаси статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар ( $p < 0,001$ ) ичак яллиғланиш фаоллигининг градиентини акс эттиради –назорат гуруҳидаги минималдан *Clostridioides difficile* билан боғлиқ АБД гуруҳидаги максималгача, бу унинг дифференциал ташхислашда сезгир, ноинвазив маркер сифатида қўлланишини тасдиқлайди.

Таҳлил асосий касалликнинг оғирлиги ва АБДнинг оғирлиги ўртасида сезиларли боғлиқлик йўқлигини кўрсатди. Ҳатто энгил инфекцияларда ҳам (ЎРК, пневмония) АБДнинг оғир шакллари, жумладан, *Cl.difficile*ели колит ривожланиши мумкин, оғир ҳолатларда(сепсисда) эса АБД энгил шаклда кечиши мумкин. Бу АБД патогенезининг автоном хусусиятини кўрсатади. АБДнинг оғирлиги асосан қуйидагилар билан белгиланади: патогеннинг токсиклиги (айниқса *Cl.difficile*), антибиотикларнинг давомийлиги ва комбинацияси, микробиота ҳолати ва боланинг иммунитет ҳолати.

Шу тариқа, эрта ёшдаги болаларда антибиотиклар билан боғлиқ диареянинг оғирлиги асосий касалликнинг оғирлиги билан боғлиқ эмаслиги, бу касаллик патогенезининг автономлигини кўрсатиши аниқланди. АБД оғирлигини баҳолаш учун ишлаб чиқилган модификацияланган шкала беморнинг аҳволини обектив баҳолаш, касаллик шакллари стратификация қилиш ва даволаш стратегияларини оптималлаштириш имконини беради.

**“Эрта ёшдаги болаларда антибиотиклар билан боғлиқ диарея учун терапия самарадорлигини баҳолаш”** деб номланган диссертациянинг бешинчи боби антибиотик терапиядан кейин юзага келадиган диарея синдромини даволашга бўлган ёндашувларни ўрганади, шунингдек, антибиотиклардан кейин ичак касалликларини комплекс даволашда лактоферриннинг роли кўрсатилади.

Эрта ёшдаги болаларда антибиотиклар билан боғлиқ диареяни даволаш самарадорлиги ўз вақтида ташхис қўйиш, патогенетик асосланган терапия, овқатланишни йўлга қўйиш ва боланинг ёшга боғлиқ ва физиологик хусусиятларини ҳисобга олиш билан белгиланади. АБД ни эрта ташхислаш ва диареянинг бошқа этиологик сабабларини истисно қилиш муваффақиятли даволашнинг калитидир. Антибиотикларни қўллаш ва диареянинг бошланиши ўртасида вақтинчалик боғлиқликни ўрнатиш, шунингдек, лаборатория текширувларини ўтказиш, жумладан, *Cl.difficile* токсинларини, нажасдаги калпротектин миқдорини аниқлаш ва нажасни бактериологик ўрганиш ташхисни ўз вақтида тасдиқлаш ва ҳолатнинг оғирлигини баҳолаш имконини беради.

Лактоферрин – бу трансферрин оиласининг кўп функцияли, темирни боғлаш қобилияти юқори гликопротеини бўлиб, бу *Cl.difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* ва хамиртурушга ўхшаш замбуруғлар каби патоген микроорганизмларнинг ўсишини чеклайди. Яъни, унинг антимикроб фаоллиги бактериялар метаболизмининг асосий омили бўлган темир танқислиги туфайли микробларнинг ўсишини бевосита секинлаштириш билан боғлиқ. Бундан ташқари, лактоферрин биоплёнка шаклланишини бузиши ва антибактериал дориларнинг фаоллигини кучайтириши мумкин (Гиансанти ва бошқалар, 2012; Лённердал, 2009).

Антибиотик билан боғлиқ диарея билан оғриган эрта ёшдаги болаларда лактоферринни қўллаш, уни қўлламаган гуруҳга нисбатан анча мақбул клиник-лаборатор жараён билан тавсифланди. Даволашга лактоферринни қўшиш диареянинг ўртача давомийлигини 4,6 кундан 3,1 кунгача қисқартириш ( $p < 0,01$ ) ва 10-кундаги нажасдаги калпротектин миқдорини 310 дан 190 мкг/г гача ( $p < 0,001$ ) пасайиштириш имконини берди, бу яллиғланиш жараёнининг нисбатан тез регрессиясини акс эттиради (5-жадвал). Бундан ташқари, лактоферрин гуруҳида 30 кун ичида қайталанишлар частотасининг 25% дан 6,6% гача пасайиши ( $p < 0,05$ ), шунингдек, регидратацион терапияга бўлган эҳтиёжнинг 58% дан 30% гача ( $p < 0,05$ ) камайиши кузатилди, бу касалликнинг енгил кечишини кўрсатади. Лактоферрин қабул қилган болаларда лейкоцитоз ва С-реактив оқсил миқдорининг пайдо бўлиши статистик жиҳатдан сезиларли даражада паст бўлган (мос равишда  $p < 0,05$  ва  $p < 0,01$ ), бу унинг яллиғланишга қарши салоҳиятини тасдиқлайди. Олинган маълумотлар эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареянинг комплекс терапиясига лактоферринни киритиш, айниқса яллиғланишнинг лаборатория белгилари мавжуд бўлганда қўллаш мақсадга мувофиқлигини кўрсатади.

**Лактоферрин билан ва лактоферринсиз терапиянинг қиёсий самарадорлиги**

<b>Кўрсаткич</b>	<b>Па: лактоферринсиз (n=32)</b>	<b>Пб: лактоферрин билан (n=30)</b>	<b>р</b>
Диареянинг ўртача давомийлиги, сутка	4,6 ± 0,9	3,1 ± 0,7	<0,01
10-кундаги нажасдаги калпротектин, мкг/г	310 ± 42	190 ± 35	<0,001
30 кун ичида такрорланиш даражаси, %	25,0	6,6	<0,05
Регидрататсия зарурати, %	58,0	30,0	<0,05
Лейкотситоз >12×10 <sup>9</sup> /л, %	59,0	33,0	<0,05
С-реактив оқсил, мг/л	12,5± 3,4	7,1 ± 2,8	<0,01

1 ойликдан 3 ёшгача бўлган антибиотиклар билан боғлиқ диарея билан оғриган болаларнинг қўшимча таҳлилида *Cl.difficile* тести ижобий бўлган кичик гуруҳ аниқланди. Яллиғланиш жавобининг оғирлигини баҳолаш учун қуйидаги чегаравий қийматлар қўлланилди: нажасдаги калпротектин 250 мкг/г дан юқори, С-реактив оқсил 10 мг/л дан юқори ва лейкоцитоз 12 × 10<sup>9</sup>/л дан юқори. Ушбу кичик гуруҳда пробиотиклардан фойдаланиш диарея давомийлигининг сезиларли даражада қисқариши, регидратацияга эҳтиёжнинг пасайиши, нажасдаги калпротектин ва С-реактив оқсил даражасининг пасайишига олиб келмай, 30 кун ичида қайталанишлар частотасининг ишончли пасайиши кузатилмади. Шу билан бирга, даволаш комплексига лактоферринни киритиш клиник белгиларнинг тезроқ бартараф бўлиши, яллиғланиш маркерларининг пасайиши ва қайталанишлар частотасининг пасайиши билан боғлиқ бўлди.

## ХУЛОСАЛАР

Ўтказилган тадқиқотлар асосида "Эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареялар: хавф омиллари, клиник-лаборатор кечиб хусусиятлари, даволаш ва профилактикаси" мавзусида тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун тайёрланган диссертацияда қўқуйидаги хулосалар шакллантирилди: ги диссертация бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қўйидаги хулосалар шакллантирилди:

1. Эрта ёшдаги болаларда антибиотиклар билан боғлиқ диарея ривожланишининг энг муҳим хавф омилли камқонлик эканлиги аниқланди – у *Cl.difficile* билан боғлиқ АБД ҳолатларининг 77,4% да аниқланди (OR = 3,25; 95% CI: 1,7–6,1;  $p < 0,01$ ). Шунингдек, ҳаётнинг биринчи ойларида эрта сунъий овқатлантириш ҳам сезиларли таъсир кўрсатди ( $\chi^2 = 6,42$ ;  $p = 0,011$ ). ОЭЕ (оқсил-энергетик етишмовчилик) (23,5%), рахит (18,6%), тез-тез учрайдиган ўткир респираторли касалликлар (41,2%) ва 12 ойгача бўлган ёш қўшимча хавф омиллари сифатида белгиланди. Антибиотик турининг омиллари орасида энг юқори хавф учинчи авлод цефалоспоринларини қўллаш (RR = 2,45;  $p < 0,01$ ) ва узок муддатли антибиотик терапия схемалари (RR = 3,1;  $p < 0,001$ ) билан боғлиқ бўлди.

2. Микрофлора билан боғлиқ шакл, айниқса *Cl.difficile* билан боғлиқ шакл, энг оғир кечган: беморларнинг 65,2 фоизида сувсизланиш, 58,7 фоизида қорин оғриши ва 72,1 фоизида иштаҳа йўқолиши кузатилган. Бундай беморларда кўпинча нажасда калпротектинининг юқорилиги ( $>250$  мкг/г – 81,6%), копрологик текширувга кўра кучли яллиғланиш ўзгаришлари ва *Cl.difficile* токсинларига ижобий тестлар кузатилган. Функционал-метаболик шаклда эса, аксинча, мавҳум клиник аломатлар, меъёрий копрологик ўзгаришлар ва нормал ёки чегаравий нажас калпротектин қийматлари кузатилди.

3. Эрта ёшдаги болаларда антибиотиклар билан боғлиқ диареянинг оғирлигини баҳолаш учун ишлаб чиқилган шкала (максимал 22 балл) беморларни клиник-лаборатор мезонлар асосида стратификация қилиш имконини берди: энгил даража (0–7 балл), ўрта оғир даража (8–14 балл) ва оғир даража (15–22 балл). Шкалани қўллаш ташхис қўйиш вақтини 1–2 кунга қисқартириб, танланган даволаш тактикасини аниқлаш имконини берди.

4. Турли терапевтик ёндашувларнинг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, лактоферринни комплекс терапияга киритиш фақат пробиотикли терапияга қараганда клиник ва лаборатор самарадорликни сезиларли даражада яхшилади. Лактоферринни комплекс терапиянинг бир қисми сифатида қўллаш бир қатор клиник аҳамиятли афзалликларга эга бўлди: диарея давомийлиги 4,6 кундан 3,1 кунгача қисқартирилди ( $p < 0,01$ ), нажасдаги калпротектин миқдори 310 дан 190 мкг/г гача камайди ( $p < 0,001$ ), қайталаниш даражаси 25% дан 6,6% гача камайди ( $p < 0,05$ ) ва регидратацион терапияга эҳтиёж 58% дан 30% гача камайди ( $p < 0,05$ ). Бундан ташқари, бу беморларда интоксикация белгилари тезроқ бартараф бўлиб, иштаҳа тезроқ тикланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.06/2025.27.12.Tib.17.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ  
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ САМАРКАНДСКОМ  
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

---

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**ШАВДИРОВА ГУЛБОНУ МАНСУРОВНА**

**АНТИБИОТИК АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО  
ВОЗРАСТА: ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ  
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

**14.00.09 –Педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ  
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**Самарканд – 2026**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № В2024.2.PhD/Tib4541.**

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский). Резюме размещено на веб-странице Научного совета по адресу(www.samtmu.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

**Научный руководитель:**

**Раббимова Дилфуза Тоштемировна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Бобомуротов Турдикул Акрамович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Шарипова Олия Аскарровна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Ведущая организация:**

**Андижанский государственный  
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года в \_\_\_\_ часов на заседании научного совета DSc.06/2025.27.12.Tib.17.01 при Самаркандском государственном медицинском университете. (Адрес: 140100, г.Самарканд, улица М.Улугбека, 70А-дом, Специализированная детская хирургическая клиника СамГМУ. Тел./Факс: (+99866) 233-58-92, 66-233-79-03; e-mail: shodikulovagulandom@mail.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского Государственного медицинского университета (зарегистрирована за № \_\_\_\_). (Адрес: 140100, г. Самарканд, ул. Амира Темура, дом 18. Тел./Факс: (+99866) 233-30-34).

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 года  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026 года).

**А.М. Шамсиев**

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Г.З. Шодикулова**

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Ж.О. Атакулов**

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** На современном этапе рациональная антибактериальная терапия рассматривается как ключевой компонент лечения инфекционно-воспалительных заболеваний. В педиатрической практике частота назначения антибиотиков в 3 раза выше, чем у взрослых, что обуславливает повышенный риск нежелательных эффектов. Необоснованное применение антибактериальных препаратов у детей (до 25–97% случаев) способствует формированию антибиотикорезистентных штаммов и развитию осложнений, включая аллергические реакции и антибиотик-ассоциированную диарею (ААД). Нарушение микробиоценоза кишечника под воздействием антибиотиков проявляется спектром клинических состояний - от легкой диареи до псевдомембранозного колита. Согласно определению ВОЗ, ААД - это диарея, не связанная с другими причинами, характеризующаяся  $\geq 3$  эпизодами неоформленного стула в течение не менее 2 последовательных дней, возникающая на фоне антибиотикотерапии или в течение 8 недель после ее завершения. Частота ААД варьирует от 5 до 39% и зависит от возраста и сопутствующих факторов. У детей распространенность достигает 6–70% вследствие неоднородности диагностических критериев и возрастных групп<sup>1</sup>. В настоящее время особенности клинической картины заболевания, своевременная диагностика и лечение нарушений гомеостаза, гемодинамики и водно-электролитного баланса в АБД определяют прогноз заболевания и снижают риск тяжелого и рецидивирующего течения, что является одной из проблем, требующих решения в современной педиатрии.

Во всем мире проводятся ряд научных исследования, направленные на изучение факторов и механизмов развития диареи, связанной с антибиотиками, ее этиологии, а также разработку методов своевременной диагностики и эффективного лечения. В связи с этим выявление факторов риска его развития среди детей раннего возраста с АБД, определение клинико-лабораторных особенностей заболевания и последующая стратификация клинических форм, оптимизация выбора терапевтической стратегии имеют важное значение.

В нашей стране перед системой здравоохранения поставлены задачи по повышению качества оказываемых населению медицинских услуг и приведению их в соответствие с международными стандартами, в том числе по сохранению здоровья населения, ранней диагностике заболеваний и снижению частоты их осложнений. В данном направлении предусмотрено коренное совершенствование системы здравоохранения, включая «повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению, внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, развитие патронажной службы, поддержку здорового образа жизни, профилактику заболеваний и их эффективную диагностику...»<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> Пахомовская Н.Л., Татьяна О.Ф., Лазарева Т.Ю., Подходы к профилактике антибиотик-ассоциированной диареи у детей., Ж., Мед.совет., 2021:(17)283-292ст.

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан № ПФ-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы».

Исходя из указанных задач, анализ факторов риска одной из наиболее распространённых осложнений антибиотикотерапии у детей раннего возраста антибиотик-ассоциированной диареи, изучение клинико-лабораторных особенностей её течения и совершенствование методов лечения позволят снизить частоту тяжёлых состояний, возникающих вследствие ААД, а также повысить качество жизни пациентов.

Настоящее диссертационное исследование в определённой степени служит выполнению задач, обозначенных в нормативно-правовых документах Республики Узбекистан, в частности: Указе Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2022 года № УП-144 «О дополнительных мерах по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения»; Приказе Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 18 мая 2022 года № 515 «О мерах по рациональному использованию антибактериальных препаратов и профилактике антимикробной резистентности»; Постановлении Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года № ПФ-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы»; а также других нормативно-правовых актах, относящихся к данной сфере деятельности.

**Соответствие исследований приоритетам развития науки и техники республики.** Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI "Медицина и фармакология".

**Уровень изученности проблемы.** Несмотря на определённые достижения современной педиатрии, проблема антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) у детей раннего возраста остаётся актуальной как в мире, так и в нашей стране. По данным ВОЗ, частота ААД в структуре диарейных заболеваний составляет от 6 до 40% (Захарова И.Н., 2024.), что подчёркивает значимость её изучения. В международной литературе антибактериальная терапия рассматривается как одна из ведущих причин ятрогенных осложнений: в США около 20% всех осложнений, связанных с антибиотиками, приходится на их применение, при этом до 80% из них составляют аллергические реакции.

В настоящее время в медицинской практике, включая педиатрию, антибиотики применяются широко и нередко необоснованно. Согласно зарубежным данным, частота необоснованного назначения антибактериальных препаратов у детей до 2 лет при неосложнённых острых респираторных инфекциях составляет во Франции и США около 25%, в Канаде - до 38%, в Дании - до 60%, в Китае - до 97% (Бережная И.В., Зайденварг Г.Е.2021.).

В Узбекистане аналогичный показатель достигает 93% среди детей до 3 лет, 79% - у детей старше 5 лет, в среднем - около 88%.

За последние 10 лет во всём мире использование антибиотиков увеличилось на 36% (Дроздов В.Н., Ших Е.В., 2023). По данным эпидемиологических наблюдений, частота развития ААД составляет в среднем 5–30% среди пациентов (A Systematic Review and Meta-analysis.

JAMA, 2012), среди детей, получавших антибактериальную терапию, в педиатрической популяции - от 6,2% до 80% в зависимости от критериев диагностики и возрастных групп (Алешина Е. И., ва бошқ., 2020). Наиболее часто ААД встречается у новорождённых и детей до 5 лет, что связано с особенностями формирования кишечной микрофлоры (Бельмер С.В., и др.2018). В основе развития ААД лежит дисбиоз кишечника, снижение численности симбиотических микроорганизмов и рост патогенной флоры, прежде всего *Clostridioides difficile* (Ермоленко К.Д., 2020; Ярушина Я.Н. 2019). К возбудителям ААД также относятся условно-патогенные микроорганизмы - *Staphylococcus aureus*, *Cl.perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, *Candida spp.*, однако именно клостридиальная инфекция ассоциирована с наиболее тяжёлыми осложнениями (Лиознов Д.А., Гусев Д.А. 2024). Следует отметить, что в клинической практике сохраняются случаи необоснованного (иррационального) назначения антибиотиков, что способствует формированию антимикробной резистентности микробиоценоза и увеличивает риск осложнений, включая ААД. Особенно актуальной проблема является в популяции детей раннего возраста, где клинические и эпидемиологические данные ограничены, а использование современных лабораторных маркеров тяжести и систем стратификации риска остаётся недостаточно внедрённым в практику.

В отечественной литературе до настоящего времени отсутствуют сведения о факторах риска, клинико-лабораторных особенностях течения и тактике лечения ААД у детей раннего возраста в условиях Узбекистана. Таким образом, проведение научных исследований, направленных на выявление факторов риска, изучение клинико-лабораторных характеристик ААД, разработку и внедрение модифицированной шкалы оценки тяжести, а также совершенствование лечебно-диагностической тактики у детей раннего возраста представляется своевременным и научно обоснованным.

**Связь диссертационного исследования с научными планами вуза, в котором выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом исследований Самаркандского государственного медицинского университета №01980006703 в рамках темы "Разработка мер диагностики, лечения и профилактики заболеваний, направленных на охрану здоровья матери и ребенка с учетом региональных особенностей" (2020-2022 гг.).

**Целью исследования** является определение факторов риска антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста, изучении её клинико-лабораторных особенностей и на этой основе совершенствование подходов к лечению и профилактике рецидивов.

**Задачи исследования:**

выявить факторы риска развития антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) у детей раннего возраста;

проанализировать клинические и лабораторные показатели ААД у детей раннего возраста, выделить микрофлоро-ассоциированную и функционально-метаболическую формы, а также определить диагностическую значимость фекального кальпротектина;

разработать шкалу оценки степени тяжести антибиотик-ассоциированной диареи;

оценить эффективность применения лактоферрина и пробиотиков в лечении и вторичной профилактике ААД у детей раннего возраста.

**Объектом исследования** были 120 детей раннего возраста, обратившихся в Самаркандский областной многопрофильный детский медицинский центр (главный врач М.К. Азизов) с диареей, развившейся после приема антибиотиков. Данное исследование выполнено на кафедре пропедевтики детских болезней Самаркандского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой: доктор медицинских наук, доц. Раббимова Д.Т.)

**Предметом исследования** явились венозная кровь, сыворотка и кал больных, взятые для общеклинического, биохимического, бактериологического и молекулярно-биологического исследования.

**Методы исследования.** В исследовании использовались общеклинические, лабораторные (кальпротектин кала, *Cl.difficile* и его токсины), бактериологические, инструментальные данные и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

установлено, что наиболее значимыми факторами риска развития антибиотикоассоциированной диареи у детей раннего возраста являются анемия, связанная с *Cl.difficile* (77,4%), раннее искусственное вскармливание в первые месяцы жизни, а также дополнительные факторы (белково-энергетическая недостаточность (23,5%), рахит (18,6%), частые ОРЗ (41,2%) и возраст до 12 месяцев);

доказано, что у детей раннего возраста при антибиотикоассоциированной форме диареи, связанной с микрофлорой, особенно при *Cl.difficile*, отмечается тяжелая форма заболевания и высокие уровни фекального кальпротектина (>250 мкг/г-81,6%);

разработана и доказана эффективность шкалы, позволяющей проводить стратификацию степени тяжести антибиотикоассоциированной диареи у детей на основе клинико-лабораторных критериев (бактериологических, ПЦР, уровня фекального кальпротектина);

научно обосновано, что при комплексном методе лечения антибиотикоассоциированной диареи у детей раннего возраста эффективность лечения достоверно повышается за счет дополнительного применения лактоферрина, а также установлено сокращение продолжительности диареи с 4,6 до 3,1 дня, снижение уровня фекального кальпротектина с 310 до 190 мкг/г и уменьшение количества рецидивов с 25% до 6,6%.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

выявлены достоверные клинико-анамнестические прогностические факторы развития АБД, что позволило оценить персонализированный риск на этапах назначения антибиотикотерапии и проведения профилактических мероприятий у наиболее уязвимых категорий пациентов;

выявлена высокая диагностическая и прогностическая ценность калового кальпротектина при различных формах АД, что позволило расширить

возможности неинвазивной диагностики и повысить клиническую эффективность лечения;

разработана и внедрена в практику модифицированная шкала для оценки тяжести антибиотико-ассоциированной диареи у детей раннего возраста;

обоснована целесообразность включения лактоферрина в комплексное лечение АБД и доказано, что оно приводит к улучшению клинических результатов и сокращению периода выздоровления по сравнению с традиционными пробиотиками.

**Достоверность полученных результатов** обосновывается применением в исследовании теоретических подходов, методов и методологической правильностью проведенных наблюдений, достаточным количеством отобранных больных, современностью использованных методов, специфичностью мер, направленных на раннюю диагностику и прогнозирование патологии у больных с аплазией влагалища и матки на основе взаимодополняющих клинико-лабораторных, инструментальных, функциональных, гормональных и статистических методов исследования, сравнением с международным и отечественным опытом, заключением, подтверждением полученных результатов уполномоченными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в выявлении достоверных клинико-anamnestических факторов риска развития антибиотикозависимой диареи у детей раннего возраста, использовании калового кальпротектина и С-реактивного белка в качестве неинвазивных маркеров воспаления кишечника и тяжести АБД, разработке модифицированной шкалы оценки тяжести, адаптированной к условиям стационара, и высокой эффективности лечения с использованием лактоферрина и пробиотиков.

Практическая значимость результатов исследования объясняется методологически обоснованным проведением клинико-лабораторных исследований, направленных на выявление, лечение и профилактику антибиотикозависимой диареи у детей раннего возраста, предотвращением возможных осложнений путем обоснованного выбора объема терапии и значительным улучшением качества жизни детей. Внедрение результатов исследований.

**Внедрение результатов исследования.** На основе результатов научных исследований, направленных на выявление факторов риска, изучение особенностей клинико-лабораторного течения, совершенствование лечебно-профилактических мероприятий антибиотикозависимой диареи у детей раннего возраста:

первая научная новизна: выявлены наиболее важные факторы риска развития антибиотикозависимой диареи у детей раннего возраста: анемия, раннее искусственное вскармливание в первые месяцы жизни, а также дополнительные факторы (белково-энергетическая недостаточность, рахит, частые ОРЗ и возраст до 12 месяцев), и рекомендации по этому поводу включены в содержание методических рекомендаций "Клиника и диагностика

антибиотикозависимой диареи у детей раннего возраста," утвержденных Ученым советом Самаркандского государственного медицинского университета № 7 от 26 февраля 2025 года. Эти предложения были внедрены в практику в Навоийском областном детском многопрофильном медицинском центре приказом №123 от 8 сентября 2025 года и в Кашкадарьинском областном детском многопрофильном медицинском центре приказом № 226-т от 22 сентября 2025 года (согласно заключению Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 30/14 от 02 декабря 2025 года). Социальная эффективность: Социальная эффективность: выявление факторов риска развития антибиотикозависимой диареи у детей раннего возраста требует строгих рекомендаций при применении антибиотикотерапии и позволяет проводить раннюю диагностику данного заболевания. Экономическая эффективность: совершенствование алгоритма диагностики антибиотик-ассоциированной диареи позволило сократить средние суточные расходы на лекарственные средства на одного пациента на 245 тысяч сумов.

вторая научная новизна: доказано, что при микрофлоро-ассоциированной форме антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста, особенно при наличии *C.l.difficile*, заболевание протекает более тяжело и сопровождается повышенным уровнем фекального кальпротектина (>250 мкг/г - 81,6%) и рекомендации по этому поводу включены в содержание методических рекомендаций "Клиника и диагностика антибиотикозависимой диареи у детей раннего возраста," утвержденных Ученым советом Самаркандского государственного медицинского университета № 7 от 26 февраля 2025 года. Эти предложения были внедрены в практику в Навоийском областном детском многопрофильном медицинском центре приказом №123 от 8 сентября 2025 года и в Кашкадарьинском областном детском многопрофильном медицинском центре приказом № 226-т от 22 сентября 2025 года (согласно заключению Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 30/14 от 02 декабря 2025 года). Социальная эффективность: разделение антибиотик-ассоциированной диареи на формы с учётом клинико-лабораторных особенностей способствует ранней и точной диагностике заболевания, обеспечивает возможность индивидуализированного и своевременного лечения, что позволяет предупредить развитие тяжёлых форм ААД. Экономическая эффективность: реализация разработанного подхода обеспечила более раннюю и точную диагностику, снижение необоснованного назначения антибиотиков и избыточной медикаментозной терапии, оптимизацию лечебного процесса и более эффективное использование стационарных ресурсов. В частности, алгоритм дифференциальной диагностики за счёт повышения точности клинической стратификации позволил сократить сроки постановки диагноза в среднем на  $2,3 \pm 1,2$  суток

третья научная новизна: разработана шкала оценки степени тяжести антибиотик-ассоциированной диареи у детей, основанная на клинико-лабораторных критериях (бактериологические исследования, ПЦР, уровень

фекального кальпротектина), позволяющая проводить стратификацию пациентов и рекомендации по этому поводу включены в содержание методических рекомендаций "Клиника и диагностика антибиотикозависимой диареи у детей раннего возраста," утвержденных Ученым советом Самаркандского государственного медицинского университета № 7 от 26 февраля 2025 года. Эти предложения были внедрены в практику в Навоийском областном детском многопрофильном медицинском центре приказом №123 от 8 сентября 2025 года и в Кашкадарьинском областном детском многопрофильном медицинском центре приказом № 226-т от 22 сентября 2025 года (согласно заключению Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 30/14 от 02 декабря 2025 года). Социальная эффективность: высокоэффективный диагностический подход позволяет на ранних этапах выявлять тяжёлое течение заболевания. Замедление прогрессирования болезни снижает потребность в стационарных лечебных мероприятиях, связанных с тяжёлыми осложнениями. Экономическая эффективность: достигнуто снижение потребности в дополнительных диагностических методах при антибиотик-ассоциированной диарее у детей раннего возраста, что обеспечило экономию бюджетных средств.

четвертая научная новизна: научно обосновано, что включение лактоферрина в комплексную терапию антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста достоверно повышает эффективность лечения: длительность диареи сокращается с 4,6 до 3,1 суток, уровень фекального кальпротектина снижается с 310 до 190 мкг/г, а частота рецидивов уменьшается с 25% до 6,6% и рекомендации по этому поводу включены в содержание методических рекомендаций "Клиника и диагностика антибиотикозависимой диареи у детей раннего возраста," утвержденных Ученым советом Самаркандского государственного медицинского университета № 7 от 26 февраля 2025 года. Эти предложения были внедрены в практику в Навоийском областном детском многопрофильном медицинском центре приказом №123 от 8 сентября 2025 года и в Кашкадарьинском областном детском многопрофильном медицинском центре приказом № 226-т от 22 сентября 2025 года (согласно заключению Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 30/14 от 02 декабря 2025 года). Социальная эффективность: применение лактоферрина совместно с пробиотиками при лечении антибиотик-ассоциированной диареи способствует снижению частоты диареи и её осложнений, уменьшению потребности в госпитализации, снижению затрат медицинских учреждений и семей пациентов, а также улучшению качества жизни детей и ускорению их социальной реабилитации. Экономическая эффективность: данный подход позволил сократить число госпитализаций и длительность пребывания пациентов в стационаре. Средняя стоимость лечения одного пациента снизилась на 21,4% - с 1 745 000 сумов до 1 372 000 сумов, что достигнуто за счёт сокращения койко-дней.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследований обсуждались на 4 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** Всего по теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 6 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов диссертаций ВАК Республики Узбекистан, в том числе 4 республике и 2 в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации** состоят из введения, пяти глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составил 115 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**В части введение** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, сформулированы цели и задачи исследования, описывается объект и предмет исследования. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники Республики Узбекистан, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрыта научная и практическая значимость и внедрение в практику, апробации и опубликованность результатов работы полученных результатов, объем и структура диссертации.

В первой главе диссертации **«Обзор литературы»**, озаглавленной **«Антибиотик-ассоциированные диареи - современная проблема. Факторы риска, причины и клинические особенности течения антибиотик-ассоциированных диарей у детей»**, представлен аналитический обзор отечественных и зарубежных научных источников по данной теме. В главе подробно рассмотрены факторы риска и причины возникновения антибиотик-ассоциированных диарей, патогенетические механизмы их развития, классификация, клинические особенности течения, а также стандартные критерии диагностики и терапии. На основании анализа литературных данных выявлен ряд вопросов, требующих более углубленного изучения, что подчеркивает актуальность проблемы и обосновывает необходимость дальнейшего исследования выбранной темы.

Во второй главе диссертации, озаглавленной **«Материалы и методов исследования»**, изложены используемые в работе сведения, включающие общую характеристику клинического материала, лабораторных и инструментальных методов исследования. Настоящее исследование выполнено на кафедре пропедевтики детских болезней Самаркандского государственного медицинского университета (заведующая кафедрой - д.м.н., доцент Раббимова Д.Т.).

В исследование включены 120 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет. Диагноз ААД устанавливался на основании анамнестических данных (приём антибактериальных препаратов в течение последних 2-4 недель), характерной клинической картины (жидкий или водянистый стул не менее 3 раз в сутки), лабораторных и инструментальных методов исследования. Диагностические критерии соответствовали рекомендациям ESPGHAN (2020). Для оценки прогноза тяжести течения ААД использовалась балльная шкала, основанная

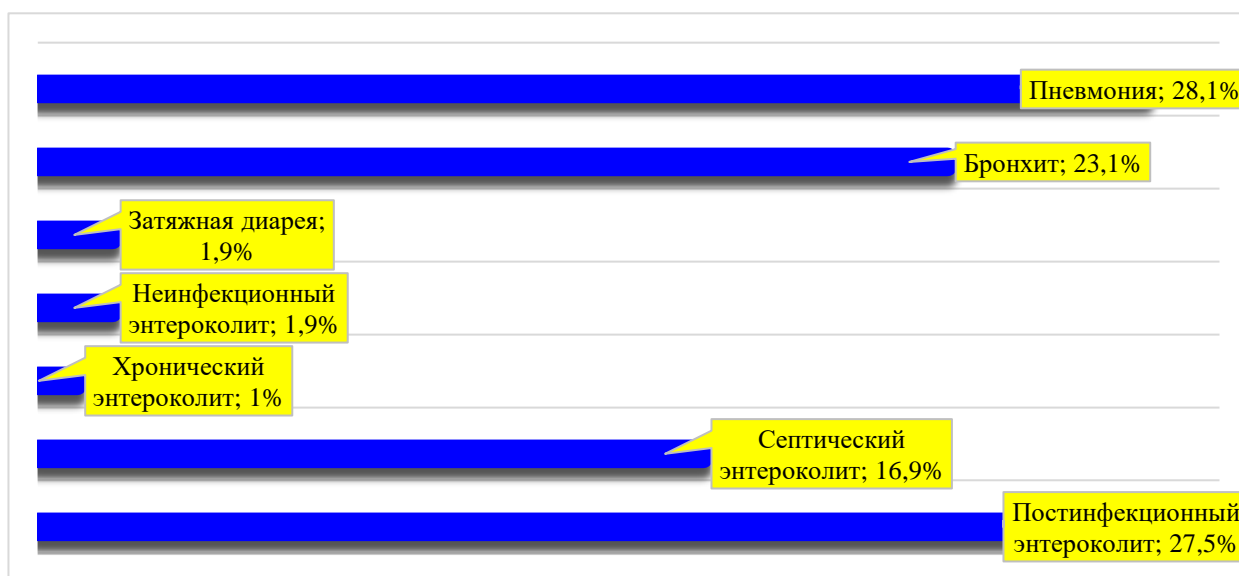
на клинических и лабораторных признаках, модифицированная для детей раннего возраста (Miller M.A., Gravel D., Mulvey M., et al).

Использование данной шкалы позволило стандартизировать оценку тяжести ААД, упростить мониторинг динамики состояния пациентов и повысить сопоставимость клинических данных.

**Критерии включения:** участие в исследовании на основании анамнестических данных (приём антибиотиков во время заболевания или в течение последних 2–8 недель), наличия характерных клинических проявлений (жидкий или водянистый стул не менее 3 раз в сутки), а также результатов лабораторных методов исследования.

**Критерии исключения:** врождённая патология желудочно-кишечного тракта, тяжёлые сопутствующие соматические заболевания, а также вирусные, паразитарные и острые кишечные инфекции, которые могли повлиять на результаты исследования.

Развитие антибиотикозависимой диареи наблюдалось как у детей с гастроэнтерологической патологией, так и у больных пульмонологического профиля. Это подтверждает его связь с антибиотикотерапией независимо от вида основного заболевания (рис. 1).



*Рис.1. Распределение детей по основным нозологиям у которых развилась ААД.*

Согласно результатам микробиологического исследования кала пациенты были разделены на две основные группы:

Микрофлоро-ассоциированная форма ААД: наличие в кале (аэробной) условно-патогенной микрофлоры и (анаэробного) *Cl.difficile* подтверждено у n=85 (53,1%) детей, в том числе:

1-я подгруппа: *Cl.difficile*-ассоциированная ААД — n=62 (72,9%) детей;

2-я подгруппа: ААД, связанная с ростом условно-патогенной микрофлоры — n=23 (27,1%) детей.

Функционально-метаболическая форма ААД: клиническая картина, характерная для ААД, присутствовала, однако патогены в кале не выявлены — n=35 (21,9%) детей.

Контрольная группа: дети, получавшие антибиотикотерапию, но без развития диареи — n=40 (25%) пациентов, результаты обследования и лечения которых были проанализированы.

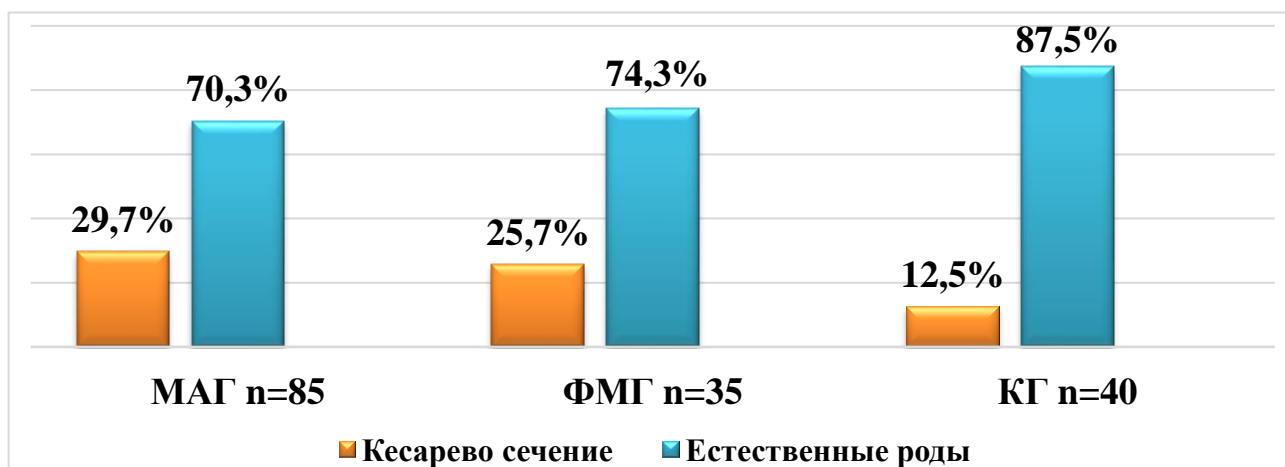
В комплекс обследования детей с антибиотик-ассоциированной диареей входило определение уровня фекального кальпротектина в кале определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных коммерческих тест-систем согласно инструкции производителя. У всех пациентов был исследован кал на наличие *Cl.difficile* методом ПЦР в реальном времени с определением генов его токсинов А и В (*tcdA/tcdB*).

Копрологическое исследование кала проводили общеклиническим копроскопическим методом с оценкой макроскопических и микроскопических показателей. Бактериологическое исследование кала выполняли культуральным методом путем посева материала на питательные и селективные среды с последующей идентификацией выделенной условно-патогенной микрофлорой.

Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке с помощью пакета прикладных программ STATISTICA for Windows (версия 7, StatSoft, Inc. Обработанный материал работы иллюстрирован в виде таблиц, графиков и диаграмм.

Третья глава «**Факторы риска развития антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста**» посвящена изучению факторов риска развития антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) у детей раннего возраста с учётом региональных особенностей. Проведён анализ влияния способа родоразрешения, типа вскармливания и наличия анемии на вероятность развития ААД.

Результаты исследования показали, что родоразрешение путём кесарева сечения достоверно повышает вероятность возникновения инфекционной формы ААД по сравнению с контрольной группой (рис. 2). Среди детей с инфекционной ААД доля кесарева сечения составила 31,7%, тогда как в контрольной группе 10% ( $\chi^2=4,44$ ;  $=0,035$ ). Расчёт отношения шансов показал, что кесарево сечение увеличивает риск развития инфекционной ААД в 4,19 раза (95% CI: 0,84–20,93), что свидетельствует о статистически значимой ассоциации (рис.2).



*Рис. 2. Влияние способа родоразрешения на развитие ААД*

Роль типа вскармливания в развитии ААД была изучена с использованием сравнительного анализа (табл. 1).

**Таблица 1**

**Связь между типом вскармливания и развитием микрофлора ассоциированная ААД**

Вид вскармливания	Микрофлора ассоциированная ААД (n=85)	Контроль (n=40)	$\chi^2$	p	RR	95% CI
Грудное	8(9,4%)	25(62,5%)	41.84	0.0004	0.12	0.06–0.24
Искусственное	29(34,1%)	8(20%)	3.44	0.0636	3.41	0.89–13.13
Смешанное	48(56,5%)	7(17,5%)	12.22	0.0005	5.65	1.50–21.31

Анализ показал, что грудное вскармливание достоверно снижает риск развития инфекционной ААД ( $\chi^2 = 41,84$ ,  $p < 0,001$ ;  $RR = 0,12$ ;  $95\% CI: 0,06–0,24$ ). Искусственное вскармливание чаще встречалось у детей с ААД (34,1% против 20% в контроле), однако статистическая значимость была ограничена ( $\chi^2=3,44$ ;  $p=0,064$ ). Смешанное вскармливание ассоциировалось с повышенным риском ААД ( $\chi^2 = 12,22$ ;  $p < 0,001$ ;  $RR=5,65$ ;  $95\% CI: 1,50–21,31$ ), причём у большинства детей данной группы имело место раннее введение искусственной смеси с первых суток жизни.

Для оценки влияния анемии на риск ААД проведён сравнительный анализ у детей, получавших антибактериальную терапию (табл. 2).

Наличие анемии II–III степени ассоциировалось с почти пятикратным увеличением риска развития ААД ( $OR=4,8$ ;  $95\% CI: 1,86–12,39$ ;  $p < 0,01$ ). Чаще всего анемия выявлялась у пациентов с *Cl.difficile*-ассоциированной диареей (77,4%), различие было статистически значимо ( $\chi^2 = 18,645$ ;  $p < 0,0001$ ). В группе с другой условно-патогенной флорой анемия встречалась у 34,8% детей и не имела статистической значимости ( $p = 0,144$ ).

**Табл. 2**

**Влияние анемии на риск развития антибиотик-ассоциированной диареи у младенцев**

Наличие анемии	Группа с ААД (n=120)	Контроль (n=40)	OR (95%CI)	p
Анемия (II – III степень)	93 (76,9 %)	17 (40%)	OR = 4,8 (1,6–12,39)	< 0,01
Без анемии	27 (23,1 %)	23 (60 %)	-	-

Установлено, что применение последовательных схем антибиотикотерапии, в частности переход от амоксициллина к цефалоспорином, ассоциировано с более высокой частотой выявления инфекции, обусловленной *Cl.difficile* ( $OR = 2,84$ ;  $p = 0,035$ ). Следует отметить, что данная схема в большинстве случаев носила эскалационный характер и применялась при недостаточной эффективности стартовой терапии, что может

отражать более тяжёлое течение основного заболевания и необходимость более длительного или расширенного антибактериального воздействия.

Сходная закономерность выявлена при анализе условно-патогенной микрофлоры: у пациентов, получавших последовательную терапию с переходом на цефалоспорины, частота её выявления была достоверно выше по сравнению с контрольной группой (OR = 2,93; p = 0,045). Полученные данные могут свидетельствовать о более выраженном нарушении кишечного микробиоценоза на фоне расширения спектра антибактериальной терапии и увеличения её продолжительности.

В то же время при применении схем, включающих аминогликозиды с последующим назначением цефалоспоринов, отмечалась тенденция к снижению частоты клостридиальной инфекции (OR = 0,28; p = 0,057), что может быть связано с меньшим влиянием аминогликозидов на анаэробную микрофлору кишечника. Однако указанные различия не достигли уровня статистической значимости и требуют дальнейшего изучения.

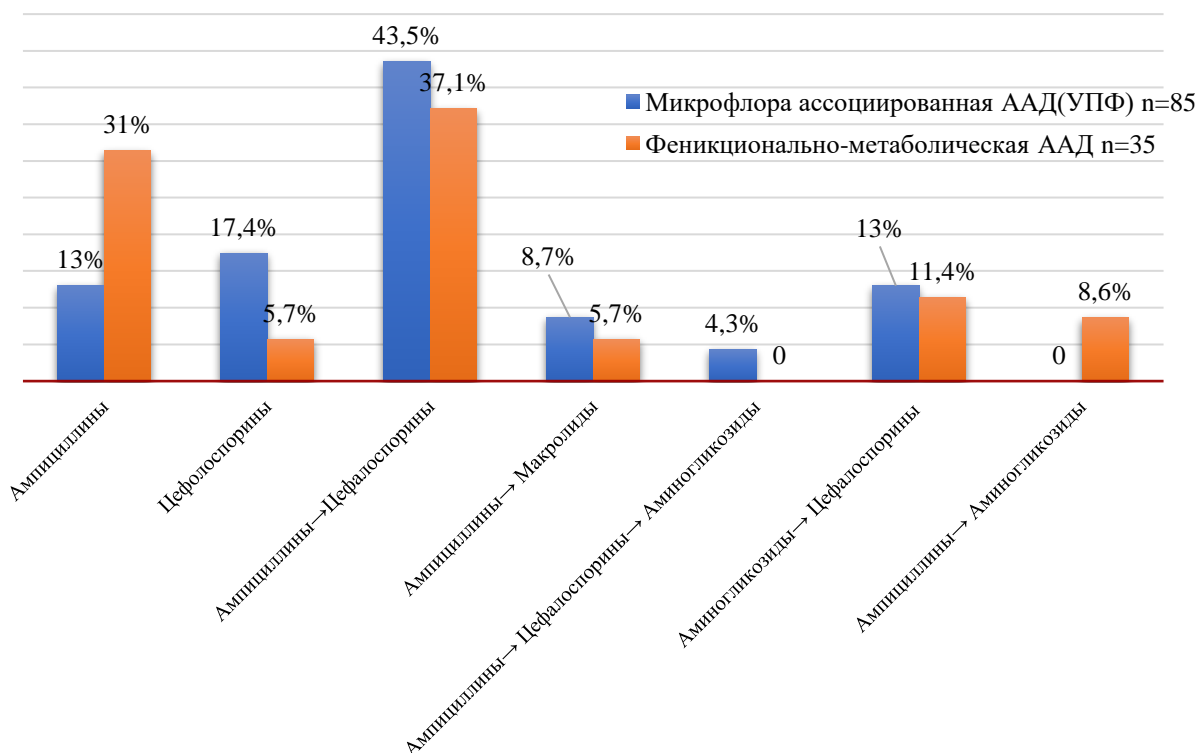
Отдельного внимания заслуживают результаты, полученные в группе пациентов с функционально-метаболическими нарушениями. В данной подгруппе применение последовательной схемы с включением макролидов (амоксциллин → макролид) было ассоциировано с более высокой частотой развития антибиотик-ассоциированной диареи (OR=8,75; p=0,004) (рис. 3). Вероятным механизмом может являться влияние макролидов на моторику желудочно-кишечного тракта, а также их воздействие на состав кишечной микробиоты.

В группах пациентов, получавших монотерапию амоксициллином или цефалоспоридами, достоверных различий по частоте развития антибиотик-ассоциированной диареи и нарушений микробиоценоза выявлено не было, что может указывать на менее выраженное влияние данных схем при отсутствии необходимости эскалации терапии.

Следует подчеркнуть, что выявленные ассоциации необходимо интерпретировать с учётом особенностей наблюдательного дизайна исследования. Применение последовательных схем антибиотикотерапии в ряде случаев отражает клиническую необходимость эскалации лечения, что может быть связано с тяжестью состояния пациентов, длительностью терапии и другими факторами, способными оказывать влияние на риск развития антибиотик-ассоциированных осложнений.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что эскалация антибактериальной терапии, сопровождающаяся расширением спектра действия препаратов и увеличением длительности их применения, может быть ассоциирована с повышением риска нарушений кишечного микробиоценоза и развития антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста. Это подчёркивает необходимость рационального и обоснованного подхода к выбору антибактериальной терапии с учётом потенциальных рисков.

Длительность антибактериальной терапии является одним из факторов, потенциально влияющих на развитие различных форм антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) у детей раннего возраста.



**Рис.3.** Влияние типа антибиотика на развитие антибиотик-ассоциированных диарей у детей раннего возраста

По результатам исследования установлено, что при коротком курсе антибиотикотерапии (до 5 дней) чаще наблюдалась неинфекционная форма ААД (54,3%), при этом различия были статистически значимыми ( $\chi^2=17,232$ ;  $p=0,001$ ;  $OR=6,993$ ; 95% ДИ: 2,650–18,454). Данные результаты могут свидетельствовать о преобладании функциональных нарушений кишечника, связанных с ранними изменениями микробиоценоза и моторики желудочно-кишечного тракта.

В то же время более длительная антибактериальная терапия (5–10 дней) была ассоциирована с повышенной частотой выявления диареи, обусловленной *Cl.difficile* (77,4% против 40,0%;  $\chi^2=13,582$ ;  $p=0,001$ ;  $OR=5,143$ ; 95% CI: 2,089–12,662). Полученные данные могут отражать накопительный эффект воздействия антибиотиков на кишечную микробиоту, способствующий угнетению нормальной флоры и созданию условий для колонизации *Cl.difficile*.

Следует учитывать, что выявленные ассоциации необходимо интерпретировать с учётом клинического контекста. Увеличение длительности антибактериальной терапии в ряде случаев обусловлено тяжестью течения основного заболевания и необходимостью пролонгированного лечения, что также может оказывать влияние на риск развития антибиотик-ассоциированных осложнений.

В четвертой главе диссертации, озаглавленной «Клинико-лабораторные особенности течения антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста», результаты анализа клинических проявлений антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) у детей раннего возраста, а также данные биохимических, копрологических, бактериологических и молекулярно-биологических исследований, включая определение фекального кальпротектина методом ИФА и выявление *Cl.difficile* и его токсинов методом ПЦР.

ААД у детей раннего возраста, развивающаяся на фоне морфофункциональной незрелости желудочно-кишечного тракта и иммунной системы, характеризуется клинической гетерогенностью и требует дифференцированного диагностического подхода.

Пациенты были распределены на две основные группы: инфекционная ААД (с подразделением на *Clostridioides difficile*-ассоциированную и ААД, вызванную условно-патогенной флорой); неинфекционная (функционально-метаболическая) ААД.

Сравнительный анализ показал, что клиническая картина зависит от этиологического варианта заболевания. У пациентов с *Cl.difficile*-ассоциированной ААД достоверно чаще наблюдались: вздутие живота (82,3%), снижение аппетита (67,7%), абдоминальная боль (53,2%), беспокойство (51,6%). Межгрупповые различия были статистически значимыми: абдоминальная боль ( $\chi^2=7,07$ ;  $p=0,029$ ), метеоризм ( $\chi^2=22,04$ ;  $p<0,001$ ), анорексия ( $\chi^2=19,18$ ;  $p<0,001$ ), беспокойство ( $\chi^2=11,12$ ;  $p=0,004$ ) (табл. 3).

В неинфекционной форме ААД клиническая симптоматика была менее выраженной и чаще ограничивалась признаками дегидратации (сухость кожи - 42,8%). Таким образом, сочетание выраженного метеоризма, болевого синдрома и снижения аппетита у ребёнка на фоне антибиотикотерапии может рассматриваться как клинический маркёр инфекционного генеза ААД, прежде всего *C. difficile*-инфекции.

**Табл. 3**

**Частота наиболее значимых клинических симптомов у детей с ААД различного генеза**

Симптом	Cl+ (n=62)	УПФ (n=23)	ФМГ (n=35)	p
Боль в животе	53,2%	30,4%	28,6%	0,029
Вздутие живота	82,3%	47,8%	21,0%	<0,001
Снижение аппетита	67,7%	39,1%	22,8%	<0,001
Беспокойство	51,6%	26,1%	20,0%	0,004

Установлено, что сроки манифестации ААД различаются в зависимости от генеза: при инфекционных формах (особенно *Cl. difficile*) – чаще на 5-10 сутки антибактериальной терапии; при неинфекционных формах - в ранние сроки (1–3 сутки).

Копрологическое исследование выявило принципиальные различия между формами ААД. Общим для всех пациентов являлось наличие неоформленного стула (100%).

Сравнительный анализ копрологических показателей выявил статистически значимые различия между инфекционной (МАГ) и неинфекционной (ФМГ) формами антибиотик-ассоциированной диареи. Установлено, что для неинфекционной ААД достоверно чаще характерны признаки ферментативной недостаточности и мальабсорбции: наличие крахмала (45,7% против 4,7%;  $p=0,001$ ), непереваренных пищевых остатков (42,9% против 11,8%;  $p=0,001$ ) и растительной клетчатки (57,1% против 24,7%;  $p=0,001$ ). Также чаще выявлялись кристаллы (94,3% против 72,9%;  $p=0,009$ ), что отражает нарушения кишечного транзита и изменения рН среды. В то же время для инфекционной ААД характерно наличие выраженного воспалительного компонента, что подтверждается выявлением лейкоцитов в кале у 100% пациентов ( $p<0,001$ ). Полученные данные свидетельствуют о принципиальных различиях патогенеза форм ААД и могут использоваться как дополнительный дифференциально-диагностический критерий между инфекционными и неинфекционными формами ААД.

Установлено достоверное повышение уровня фекального кальпротектина при антибиотик-ассоциированной диарее, наиболее выраженное при *Clostridioides difficile*-инфекции ( $393,6\pm 39,2$  мкг/г), по сравнению с ААД, ассоциированной с условно-патогенной флорой ( $195,4\pm 24,5$  мкг/г), неинфекционной формой ( $85,2\pm 11,7$  мкг/г) и контрольной группой ( $31,6\pm 3,8$  мкг/г). Различия между всеми группами статистически значимы ( $p < 0,001$ ) (табл. 4).

Статистически значимые различия уровня фекального кальпротектина между всеми группами ( $p<0,001$ ) отражают градиент воспалительной активности кишечника - от минимальной в контрольной группе до максимальной при *Cl.difficile*-ассоциированной ААД, что обосновывает его использование в качестве чувствительного неинвазивного маркера дифференциальной диагностики.

**Табл 4.**

**Уровни фекального кальпротектина у детей с ААД и в контрольной группе**

Группа	n	Кальпротектин (мкг/г ± SE)
<b><i>Cl.difficile</i> (Cl+)</b>	62	$393,65 \pm 39,23$
<b>УПФ</b>	23	$195,45 \pm 24,49$
<b>Функционально-метаболическая (неинфекционная) ААД</b>	35	$85,2 \pm 11,7$
<b>Контрольная группа</b>	40	$31,6 \pm 3,82$

\* Уровень кальпротектина при *Cl.difficile*-ассоциированной ААД достоверно выше по сравнению с другими группами, а в группе УПФ — выше, чем при неинфекционной форме (во всех случаях  $p < 0,001$ )

Анализ показал отсутствие достоверной корреляции между тяжестью основного заболевания и выраженностью ААД. Даже при лёгких инфекциях (ОРИ, пневмония) возможно развитие тяжёлых форм ААД, включая *Cl. difficile*-колит, тогда как при тяжёлых состояниях (сепсис) ААД может

протекать в лёгкой форме. Это свидетельствует об автономности патогенеза ААД. Тяжесть ААД определяется преимущественно: токсигенностью возбудителя (особенно *Cl. difficile*), длительностью и комбинацией антибиотиков, состоянием микробиоты, иммунным статусом ребёнка.

На основании полученных данных разработана модифицированная шкала оценки тяжести антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста. Шкала включает клинические (частота и характер стула, признаки дегидратации, общее состояние), лабораторные (уровень фекального кальпротектина, наличие лейкоцитов в кале) и микробиологические показатели (этиология ААД, рецидивирование). Применение шкалы позволяет объективизировать степень тяжести состояния, проводить дифференцированную оценку форм ААД и оптимизировать тактику лечения в условиях педиатрического стационара

Таким образом, установлено, что тяжесть антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста не коррелирует с тяжестью основного заболевания, что свидетельствует об автономности её патогенеза. Разработанная модифицированная шкала оценки тяжести ААД позволяет объективизировать состояние пациента, проводить стратификацию форм заболевания и оптимизировать выбор терапевтической тактики.

**В пятой главе** диссертации, озаглавленной «**Оценка эффективности терапии антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста**», рассмотрены подходы к лечению диарейного синдрома, возникающего после антибактериальной терапии, а также освещена роль лактоферрина в комплексной терапии постантибиотических нарушений кишечника.

Эффективность лечения антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста определяется своевременной диагностикой, патогенетически обоснованной терапией, коррекцией питания, а также учётом возрастных и физиологических особенностей организма ребёнка. Одним из ключевых условий успешного лечения является ранняя диагностика ААД с исключением других этиологических причин диареи. Установление временной связи между приёмом антибиотика и началом диареи, а также проведение лабораторных исследований, включая определение токсинов *Clostridioides difficile*, уровня фекального кальпротектина и бактериологическое исследование кала, позволяют своевременно подтвердить диагноз и оценить тяжесть состояния.

Лактоферрин представляет собой многофункциональный гликопротеин семейства трансферринов, обладающий выраженной способностью связывать железо, что ограничивает рост патогенных микроорганизмов, включая *Clostridioides difficile*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, а также дрожжеподобные грибы. То есть его антимикробная активность связана с прямым ингибированием роста микроорганизмов вследствие депривации железа - одного из ключевых факторов бактериального метаболизма. Кроме того, лактоферрин способен нарушать формирование биоплёнок и потенцировать активность антибактериальных препаратов (Giansanti et al., 2012; Lönnerdal, 2009).

## Сравнительная эффективность терапии с лактоферрином и без него

Показатель	Ia: без лактоферрина (n=32)	Ib: с лактоферрином (n=30)	p
Средняя длительность диареи, сут	4,6 ± 0,9	3,1 ± 0,7	<0,01
Фекальный кальпротектин на 10-й день, мкг/г	310 ± 42	190 ± 35	<0,001
Частота рецидивов в течение 30 дней, %	25,0	6,6	<0,05
Потребность в регидратации, %	58,0	30,0	<0,05
Лейкоцитоз >12×10 <sup>9</sup> /л, %	59,0	33,0	<0,05
C-реактивный белок, мг/л	12,5± 3,4	7,1 ± 2,8	<0,01

Применение лактоферрина у детей раннего возраста с антибиотик-ассоциированной диареей сопровождалось достоверно более благоприятной клинико-лабораторной динамикой по сравнению с группой без его использования. Добавление лактоферрина способствовало сокращению средней длительности диареи с 4,6 до 3,1 суток ( $p<0,01$ ) и снижению уровня фекального кальпротектина на 10-й день с 310 до 190 мкг/г ( $p<0,001$ ), что отражает более быструю регрессию воспалительного процесса (табл. 5). Кроме того, в группе лактоферрина отмечено снижение частоты рецидивов в течение 30 дней с 25,0% до 6,6% ( $p<0,05$ ), а также уменьшение потребности в регидратационной терапии с 58,0% до 30,0% ( $p<0,05$ ), что свидетельствует о более лёгком течении заболевания. Частота лейкоцитоза и уровень C-реактивного белка также были статистически значимо ниже у детей, получавших лактоферрин ( $p<0,05$  и  $p<0,01$  соответственно), что подтверждает его противовоспалительный потенциал. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения лактоферрина в состав комплексной терапии антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста, особенно при наличии лабораторных признаков воспаления.

При дополнительном анализе у детей в возрасте 1 месяца до 3 лет с антибиотик-ассоциированной диареей была выделена подгруппа с положительным тестом на *Cl.difficile*. Для оценки выраженности воспалительного ответа использовались следующие пороговые значения: фекальный кальпротектин более 250 мкг/г, C-реактивный белок более 10 мг/л и лейкоцитоз более 12×10<sup>9</sup>/л. Установлено, что в данной подгруппе применение пробиотиков не сопровождалось существенным сокращением длительности диареи, снижением потребности в регидратации, уменьшением уровней фекального кальпротектина и C-реактивного белка, а также не обеспечивало достоверного уменьшения частоты рецидивов в течение 30 дней. В то же время включение лактоферрина в комплекс лечения ассоциировалось с более быстрым купированием клинических проявлений, снижением воспалительных маркеров и уменьшением частоты рецидивов.

## ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований в диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: **«Антибиотика ассоциированная диарея у детей раннего возраста: фактора риска, клинико-лабораторные особенности течения, лечения и профилактики»** сформулированы следующие выводы:

1. Установлено, что наиболее значимым фактором риска развития антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста является анемия - она выявлена в 77,4% случаев *Cl.difficile*-ассоциированной ААД (OR = 3,25; 95% CI: 1,7–6,1;  $p < 0,01$ ). Также значимое влияние оказало раннее искусственное вскармливание в первые месяцы жизни ( $\chi^2=6,42$ ;  $p= 0,011$ ). В качестве дополнительных факторов риска определены белкового энергетического недостаточность (23,5%), рахит (18,6%), частые острые респираторные заболевания (41,2%) и возраст до 12 месяцев. Среди лекарственных факторов наибольший риск был связан с применением цефалоспоринов III поколения (RR=2,45;  $p<0,01$ ) и длительными схемами антибиотикотерапии (RR =3,1;  $p < 0,001$ ).

2. Микрофлоро-ассоциированная форма, особенно связанная с *Cl.difficile*, протекала наиболее тяжело: дегидратация отмечена у 65,2% пациентов, абдоминальные боли - у 58,7%, снижение аппетита - у 72,1%. У таких больных чаще регистрировался высокий уровень фекального кальпротектина (>250 мкг/г-81,6%), выраженные воспалительные изменения по данным копрологического исследования и положительные тесты на токсины *Cl.difficile*. Функционально-метаболическая форма, напротив, характеризовалась более стёртой клинической симптоматикой, умеренными копрологическими изменениями и нормальными либо пограничными значениями фекального кальпротектина.

3. Разработанная шкала оценки степени тяжести антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста (максимум 22 балла) позволила проводить стратификацию пациентов на основе клинико-лабораторных критериев: лёгкая степень (0–7 баллов), среднетяжёлая (8–14 баллов) и тяжёлая (15–22 балла). Применение шкалы позволило сократить сроки постановки диагноза на 1–2 дня и уточнить выбор лечебной тактики.

4. Сравнительный анализ различных терапевтических подходов показал, что включение лактоферрина в комплексную терапию достоверно повышает клиническую и лабораторную эффективность по сравнению с применением только пробиотиков. Применение лактоферрина в составе комплексной терапии сопровождалось рядом клинически значимых преимуществ: продолжительность диареи сокращалась с 4,6 до 3,1 суток ( $p<0,01$ ), уровень фекального кальпротектина снижался с 310 до 190 мкг/г ( $p<0,001$ ), частота рецидивов уменьшалась с 25,0% до 6,6% ( $p<0,05$ ), потребность в регидратационной терапии с 58,0% до 30,0% ( $p<0,05$ ). Кроме того, у данных пациентов быстрее регрессировали признаки интоксикации и раньше восстанавливался аппетит.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.06/2025.27.12.Tib.17.01 ON THE AWARDING  
OF SCIENTIFIC DEGREES AT THE SAMAKAND STATE MEDICAL  
UNIVERSITY**

---

**SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY**

**SHAVDIROVA GULBONU MANSUROVNA**

**ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHEA IN YOUNG CHILDREN:  
RISK FACTORS, CLINICAL AND LABORATORY FEATURES,  
TREATMENT AND PREVENTION**

**14.00.09 – Pediatrics**

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION  
DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) IN MEDICAL SCIENCES**

**Samarkand-2026**

**The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation in medical sciences has been registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under registration number B2024.2.PhD/Tib4541.**

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical University.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the website (www.sammu.uz) and on the Information and Education Portal «ZiyoNET» (www.ziynet.uz).

**Scientific supervisors:**

**Rabbimova Dilfuza Toshtemirovna**  
Doctor of Medical Sciences, dotsent

**Official opponents:**

**Bobomurotov Turdikul Akramovich**  
doctor of medical sciences, professor

**Sharipova Oliya Askarovna**  
doctor of medical sciences, dotsent

**Lead organization:**

**Andijan State Medical Institute**

The dissertation defense will be held on " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2026 at \_\_\_\_ hours at the meeting of the Scientific Council B2024.2.PhD/Tib4541 at Samarkand State Medical University. (Address: 70A M.Ulugbek str, 140100, Samarkand. Specialized Pediatric Surgical Clinic of the Samarkand State Medical University. Tel/fax: (+99866)233-58-92, 233-79-03; e-mail: shodikulovagulandom@mail.uz).

The dissertation is available at the Information Resource Centre of Samarkand State Medical University (registered under No. \_\_\_\_). (Address: 18 Amir Temur str, 140100, Samarkand. Tel/fax: (+99866)233-30-34).

The abstract of the dissertation was sent to « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026  
(registry of the distribution protocol No. \_\_\_\_ dated « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2026

**A.M. Shamsiev**

Chairman of the Scientific Council for the Award of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**G.Z. Shodikulova**

Scientific Secretary of the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

**D.O. Atakulov**

Chairman of the scientific seminar at the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRODUCTION (PhD dissertation abstract)

**The aim of the study** is to identify risk factors for antibiotic-associated diarrhoea in young children, to investigate its clinical and laboratory characteristics, and, on this basis, to improve approaches to treatment and the prevention of relapses.

**The scientific novelty of the research** is as follows:

it has been established that the most significant risk factors for the development of antibiotic-associated diarrhoea in young children are anaemia associated with *Cl.difficile* (77.4%), early formula feeding in the first months of life, as well as additional factors (protein-energy malnutrition (23.5%), rickets (18.6%), frequent acute respiratory infections (41.2%) and age under 12 months); It was demonstrated that in young children, the microflora-associated form of antibiotic-associated diarrhea, especially when *Cl.difficile* is present, has a more severe course and is characterized by elevated fecal calprotectin levels ( $>250 \mu\text{g/g}$  in 81.6% of cases).

it has been proven that in young children with antibiotic-associated diarrhoea linked to the microflora, particularly *Cl.difficile*, a severe form of the disease and high levels of faecal calprotectin ( $>250 \mu\text{g/g}$  – 81.6%) are observed;

a scale has been developed and proven effective for stratifying the severity of antibiotic-associated diarrhoea in children based on clinical and laboratory criteria (bacteriological, PCR, faecal calprotectin levels);

it has been scientifically established that, in the comprehensive treatment of antibiotic-associated diarrhoea in young children, treatment efficacy is significantly improved by the additional use of lactoferrin; a reduction in the duration of diarrhoea from 4.6 to 3.1 days has also been observed, a reduction in faecal calprotectin levels from 310 to 190  $\mu\text{g/g}$ , and a decrease in the recurrence rate from 25% to 6.6%.

**Implementation of research results.** Based on the results of the scientific study aimed at identifying risk factors for antibiotic-associated diarrhea in young children, studying the clinical and laboratory features of its course, and improving treatment and preventive measures:

first scientific novelty: the most significant risk factors for the development of antibiotic-associated diarrhea in young children were identified, including anemia, early artificial feeding in the first months of life, and additional factors such as protein-energy malnutrition, rickets, frequent acute respiratory infections, and age under 12 months. The corresponding recommendations were incorporated into the methodological guideline “Clinical Features and Diagnosis of Antibiotic-Associated Diarrhea in Young Children,” approved by the Academic Council of Samarkand State Medical University on February 26, 2025 (protocol №. 7). These proposals were implemented in clinical practice based on Order №. 123 dated September 8, 2025, at the Navoi Regional Multidisciplinary Children’s Medical Center and Order №. 226-t dated September 22, 2025, at the Kashkadarya Regional Multidisciplinary Children’s Medical Center (according to the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated December 12, 2025, №. 30/11). Social effectiveness: identification of risk factors for the development of antibiotic-associated diarrhea in young children requires stricter indications for antibiotic therapy and enables earlier diagnosis of the

condition. Economic effectiveness: improvement of the diagnostic algorithm for antibiotic-associated diarrhea made it possible to reduce the average daily medication cost per patient by 245,000 Uzbek soums.

second scientific novelty: it was demonstrated that in young children, the microflora-associated form of antibiotic-associated diarrhea, especially in cases related to *Cl.difficile*, has a more severe course and is characterized by elevated fecal calprotectin levels (>250 µg/g in 81.6% of cases). The corresponding recommendations were incorporated into the methodological guideline “Clinical Features and Diagnosis of Antibiotic-Associated Diarrhea in Young Children,” approved by the Academic Council of Samarkand State Medical University on February 26, 2025 (protocol №. 7). These proposals were implemented in clinical practice based on Order №. 123 dated September 8, 2025, at the Navoi Regional Multidisciplinary Children’s Medical Center and Order №. 226-t dated September 22, 2025, at the Kashkadarya Regional Multidisciplinary Children’s Medical Center (according to the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated December 12, 2025, №. 30/11). Social effectiveness: stratifying antibiotic-associated diarrhea into clinical forms based on clinical and laboratory characteristics enables early and accurate diagnosis, supports timely individualized treatment, and helps prevent severe disease progression. Economic effectiveness: the developed approach ensured earlier and more accurate diagnosis, reduced the use of unjustified antibiotics and unnecessary medications, optimized the treatment process, and improved the use of inpatient resources. In particular, the differential diagnostic algorithm increased the accuracy of clinical stratification and reduced the time to diagnosis by  $2.3 \pm 1.2$  days.

third scientific novelty: a scale was developed to assess the severity of antibiotic-associated diarrhea in children, based on clinical and laboratory criteria (bacteriological tests, PCR, and fecal calprotectin levels), allowing patient stratification; its effectiveness has been demonstrated. The corresponding recommendations were incorporated into the methodological guideline “Clinical Features and Diagnosis of Antibiotic-Associated Diarrhea in Young Children,” approved by the Academic Council of Samarkand State Medical University on February 26, 2025 (protocol №. 7). These proposals were implemented in clinical practice based on Order №. 123 dated September 8, 2025, at the Navoi Regional Multidisciplinary Children’s Medical Center and Order №. 226-t dated September 22, 2025, at the Kashkadarya Regional Multidisciplinary Children’s Medical Center (according to the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated December 12, 2025, №. 30/11). Social effectiveness: this highly effective diagnostic approach allows early detection of severe disease progression and reduces the need for inpatient treatment associated with serious complications. Economic effectiveness: the approach reduced the need for additional diagnostic procedures in young children with antibiotic-associated diarrhea, resulting in savings of budgetary resources.

fourth scientific novelty: it was scientifically substantiated that adding lactoferrin to the комплексное treatment of antibiotic-associated diarrhea in young children significantly improves therapeutic effectiveness: the duration of diarrhea

decreased from 4.6 to 3.1 days, fecal calprotectin levels declined from 310 to 190 µg/g, and the recurrence rate decreased from 25% to 6.6%. The corresponding recommendations were incorporated into the methodological guideline “Clinical Features and Diagnosis of Antibiotic-Associated Diarrhea in Young Children,” approved by the Academic Council of Samarkand State Medical University on February 26, 2025 (protocol №. 7). These proposals were implemented in clinical practice based on Order №. 123 dated September 8, 2025, at the Navoi Regional Multidisciplinary Children’s Medical Center and Order №. 226-t dated September 22, 2025, at the Kashkadarya Regional Multidisciplinary Children’s Medical Center (according to the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated December 12, 2025, №. 30/11). Social effectiveness: the combined use of lactoferrin and probiotics in the treatment of antibiotic-associated diarrhea reduces the frequency of diarrhea and its complications, decreases the need for hospitalization, lowers healthcare and family expenses, improves patients’ quality of life, and accelerates their social rehabilitation. Economic effectiveness: this approach made it possible to reduce the number of hospitalizations and the length of hospital stay. The average cost of treatment per patient decreased by 21.4%, from 1,745,000 to 1,372,000 Uzbek soums, achieved through the reduction of inpatient bed-days.

**The structure and volume of the dissertation** The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, and a list of references. The total length of the dissertation is 115 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; part I)**

1. Раббимова Д.Т., Шавдирова Г.М. «Эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареялар ривожланишда Clostridium difficileнинг ўрни»// Тиббиётда янги кун, 6(68)2024.- 2-6 бетлар.
2. Шавдирова Г.М., Раббимова Д.Т. «Эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареялар ривожланишида хавф омилларини ўрганиш»// Тиббиётда янги кун, 5(79)2025.-1010-1014 бетлар.
3. Раббимова Д.Т., Шавдирова Г.М. «Эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареялар»// Тиббиётда янги кун, 8(93)2025.- 206-209 бетлар.
4. Раббимова Д.Т., Шавдирова Г.М. «Антибиотик билан боғлиқ диареяларнинг эрта ёшдаги болаларда клиник-лаборатор кечиш хусусиятлар»// Ўзбекистон тиббиёти журнаלי.№6 2025.- 36-41 бетлар.
5. Раббимова Д.Т., Шавдирова Г.М., «The Role of C1.difficile in the Development of Antibiotic-Associated Diarrhea in Young Children» American Journal of Medicine and Medical Sciences 2024, 14(9): 2215-2217 page.
6. Шавдирова Г.М., Раббимова Д.Т., «Clinical and Laboratory Features of Antibiotic associated diarrhea in young children»// American Journal of Medicine and Medical Sciences/- 2025; 15(9)/- 3209-3213 page.

**II бўлим (II часть; part I)**

7. Раббимова Д.Т., Шавдирова Г.М., «The importance of calprotectin in the diagnosis of antibiotic-associated diarrhea caused by Clostridium difficile in children» Science and innovation International scientific journal. Volume 4 ISSUE 4 april 2025.
8. Шавдирова Г.М., Раббимова Д.Т., «Факторы риска развития антибиотик-ассоциированной диареи у детей раннего возраста». // Международная научно-практическая конференция., «Педиатрия и фармация международный митинг во благо здоровья детей и подростков», Самарканд., 2023г.
9. Раббимова Д.Т., Шавдирова Г.М., «Роль Clostridium difficile в развитии антибиотик-ассоциированной диареи у детей». // Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный взгляд на патологии детского возраста», 15 мая 2024 года, г.Алматы, Казахстан.
10. Шавдирова Г.М., Раббимова Д.Т., «Эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареяларни келиб чиқиши». // Ўзбекистон педиатрларининг IX съезди., 4-6 октябрь 2024-йил.

11. Раббимова Д.Т., Шавдирова Г.М., «Эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареяларнинг клиник-лаборатор кечиш хусусиятлари»// Халқаро иштирокидаги Республика илмий-амалий анжумани «Замонавий педиатрияда мультидисциплинар стратегиялар: Болалар касалликларини ташхислаш, даволаш ва реабилитация қилишдаги инновациялар», 19-20 ноябр, 2025.

12. Раббимова Д.Т., Шавдирова Г.М., «Laboratory characteristics of antibiotic-associated diarrhea in young children», Scholar, 2025, 3(10), 42-49 бетлар.

13. Раббимова Д.Т., Шавдирова Г.М., «Эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареяларнинг клиник кечиши ва диагностикаси» Услубий тавсиянома., Самарқанд-2025., 35 бет.

14. Шавдирова Г.М. «Эрта ёшдаги болаларда антибиотик билан боғлиқ диареялар: хавф омиллари, клиник-лаборатор кечиш хусусиятлари, даволаш ва профилактикаси» DGU № 60636. 20.02.2026 й.

Автореферат (Биология ва тиббиёт муаммолари) журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус, инглиз тилларида (резюме) даги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

**Отпечатано в типографии “SARVAR MEXROJ BARAKA” 140100.г.  
Самарканд, ул. Мирзо Улугбек, 3.  
Подписано в печать 06.04.2026 Формат 60x84<sup>1/16</sup>. Гарнитура “Times New  
Roman”. усл. печ. л. 3,02 Тираж: 60 экз. Заказ № 116/2026  
Тел/фах: +998 94 822-22-87. e-mail: [sarvarmexrojbaraka@gmail.com](mailto:sarvarmexrojbaraka@gmail.com)**